



# Développement d'un imageur gamma haute résolution pour la cancérologie : du traitement chirurgical du cancer à l'étude sur petits animaux

Stéphanie Pitre

## ► To cite this version:

Stéphanie Pitre. Développement d'un imageur gamma haute résolution pour la cancérologie : du traitement chirurgical du cancer à l'étude sur petits animaux. Biophysique [physics.bio-ph]. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2002. Français. NNT : . tel-00003622

**HAL Id: tel-00003622**

**<https://theses.hal.science/tel-00003622>**

Submitted on 22 Oct 2003

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ PARIS 7 – DENIS DIDEROT**

**THESE**

pour obtenir

**LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ PARIS 7 - DENIS DIDEROT**

Présentée par

Stéphanie PITRE

**Développement d'un imageur gamma haute résolution pour la cancérologie : du  
traitement chirurgical du cancer à l'étude sur petits animaux.**

Soutenue le 19 Décembre 2002 à l'Institut de Physique Nucléaire d'Orsay

Jury :	A. JANIN,	Présidente de jury
	P. BOURGUET,	Rapporteur
	D. FRANCK,	Rapporteur
	Y. CHARON	
	A. BRIGUET	
	J.R. GARBAY	
	P. MERVIEL	



# Remerciements

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Physique Nucléaire (IPN) d'Orsay et je remercie les deux directeurs successifs Sydney Galés et Dominique Guillemaud-Mueller pour m'y avoir accueillie. Par ailleurs, je remercie chaleureusement Luc Valentin pour son accueil au sein de l'équipe Interface Physique Biologie (IPB) et pour les précieux conseils qu'il m'a prodigués tout au long de ma thèse.

Mes remerciements vont ensuite, bien sûr, à Yves Charon qui a été mon directeur de thèse pendant ces trois années. Je tiens ici à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir proposé ce thème de recherche passionnant et de m'avoir conseillée efficacement tout en sachant me laisser une grande marge de liberté. De plus, je lui suis reconnaissante pour la confiance qu'il m'a témoignée dès le début en m'acceptant au sein de sa formation doctorale. J'adresse également de sincères remerciements à Laurent Ménard qui a co-encadré cette thèse avec rigueur scientifique, conseils et parfois critiques qui ont enrichi ma formation.

Je remercie l'ensemble des membres du jury pour avoir manifesté leur intérêt pour mes travaux. Anne Janin tout d'abord qui a accepté de présider ce jury de thèse et je l'en remercie sincèrement. Ma reconnaissance va ensuite à Patrick Bourguet et Didier Franck qui ont accepté d'examiner mon mémoire en tant que rapporteur. Je remercie enfin André Briguet, Jean-Rémi Garbay et Philippe Merviel d'avoir participé à ce jury.

De par sa nature pluridisciplinaire, ce travail n'aurait pu aboutir sans la contribution de nombreuses personnes. Je tiens ici à leur exprimer toute ma gratitude :

C'est avec chaleur que je remercie mes collaborateurs de l'Institut Gustave Roussy et plus particulièrement Marcel Ricard qui a su guider mes premiers pas dans le monde médical et Jean-Rémi Garbay pour l'enthousiasme qu'il a toujours porté au projet et pour avoir réalisé la totalité des évaluations cliniques avec une grande gentillesse. Je remercie également Raphaël Boisgard et Bertrand Tavitian du Service Hospitalier Frédéric Joliot qui ont effectué les études *in vivo* sur les petits animaux.

Bien évidemment ces travaux n'auraient pu être réalisés sans la participation active de plusieurs personnes du groupe IPB. Je remercie vivement Maurice Cohen-Solal qui a développé toute l'électronique du dispositif et qui a su être infiniment patient devant mes innombrables interrogations face aux mystères de la CEM et devant les aléas d'un certain silicium... Merci aussi à Laurent Pinot qui a été d'une aide précieuse pour l'aboutissement de ce travail par ses nombreux conseils en électronique, par ses compétences multiples et sans oublier bien sûr par son sourire d'un grand réconfort. J'associe à ces remerciements également Françoise Lefebvre qui a développé le soft d'acquisition du dispositif avec la bonne humeur en plus.

Mes remerciements vont également aux différents services techniques de l'IPN qui ont participé à la réalisation de la caméra POCI. Merci donc à Laurence Lavergne et Valérie Le Ven du groupe Détecteurs à Semiconducteurs pour avoir développé la photodiode à localisation bi-dimensionnelle. J'adresse mes remerciements à l'ensemble du personnel du service Réalisations Mécaniques pour avoir conçu toute la mécanique de l'appareil et à Jean-Pierre Nicolas du service Mécanique du CSNSM qui m'a initiée aux joies du « perçage – taraudage ». Ma reconnaissance va également au personnel du service Electronique Physique de l'IPN et plus particulièrement à Danielle Rougier-Alibert qui par son dynamisme et ses connaissances a largement contribué à la mise en route de la caméra.

Enfin merci à tous les stagiaires qui ont travaillé avec moi sur le projet POCI : Carole Menuel, Gwénaél Cassel, Khanh Nguyen-Duy et Julien Sfarman.

Je remercie tous ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est tant par les discussions que j'ai eu la chance d'avoir avec eux que par leurs suggestions :

Merci donc à Roland Matrippolito et Robert Sellem pour ces passionnantes discussions à travers lesquelles ils m'ont certainement montré le plus beau côté de la recherche scientifique : celui du plaisir d'essayer de comprendre au mieux un sujet. Je tiens à réserver un remerciement tout particulier à Philippe Lanièce : il a été pour moi cet interlocuteur attentif et disponible dont j'ai eu grandement besoin et en particulier au cours de cette dernière année de thèse. Enfin je ne pourrais clore ce paragraphe sans remercier Frédéric Pain qui en plus d'avoir été pour moi une source inépuisable de conseils et d'informations, a été celui qui a su m'aider, m'encourager et parfois me rassurer dans les moments de doute. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Cette thèse et les trois années qui l'accompagnent n'auraient pas été aussi agréable sans tous mes camarades du quotidien enthousiastes et disponibles :

Un grand merci à tous les actuels et ex-membres du groupe IPB : Samuel Bottani, Gwénaél Cléon, Maurice Cohen-Solal, Aurélie Desbrée, Zahia Djouadi, Marie Alix Duval, Annie Glatigny, Marie-Thérèse Guillemain, Hirc Gurden, Philippe Lanièce, Françoise Lefebvre, Roland Matrippolito, Franck Moutel, Frédéric Pain, Laurent Pinot, Rainer Siebert et Luc Valentin. J'associe à ces remerciements les trois secrétaires successives du groupe Annunciata Picard, Vanessa Thobert et Anne Marie Dujardin, pour leurs nombreux « coup de main » efficaces. Mes remerciements vont enfin à mes camarades de promotion du DEA CPM et plus particulièrement à mes voisins et amis du bâtiment 100 Cynthia, Florent et Muriel pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble au cours de ces quatre années.

Je souhaite également adresser à mes amis qui m'ont accompagnée durant cette période ma reconnaissance pour leur soutien et leur amitié sans failles : Bruno, Claire, Erick, Florence, Nicolas, Pauline, Pierre, Sébastien et Valérie. Un grand merci également à Isabelle pour ses précieux conseils tout au long de la rédaction et à Anne-Laure et Marie pour leurs patientes relectures.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner ici la famille. Je remercie tout d'abord ma belle-famille qui m'a accueillie tant de fois si chaleureusement : André, Céline, Jean-Pierre, Jean-Michel, Caroline, Benjamin et Jérémie. Je remercie également ma famille pour la compréhension dont elle a fait preuve et pour son soutien indéfectible. Merci donc à mes parents, mon frère Laurent, sa femme Yvonne et enfin ma sœur Isabelle dont la présence parfois nocturne fut pour moi d'un grand réconfort. Mille excuses pour toutes mes indisponibilités durant ces trois années.

Merci à Fabien.

# **SOMMAIRE**

<b><u>Introduction</u></b>	<b>1</b>
----------------------------	----------

## **Chapitre I :**

<b>Les outils d'investigation isotopiques en cancérologie : Du diagnostic au traitement chirurgical du cancer.</b>	<b>3</b>
--	----------

1	L'exploration métabolique et fonctionnelle des cancers	5
1.1	Les radiopharmaceutiques	5
1.1.1	L'approche métabolique	6
1.1.2	L'approche immunologique	10
1.2	Les techniques d'imagerie isotopique pour le diagnostic du cancer	10
1.2.1	L'imagerie gamma monophotonique.	11
1.2.2	La tomographie par émission de positrons	12
2	Le traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage : état de l'art	13
2.1	La détection isotopique per-opératoire	14
2.1.1	Le concept de la chirurgie radio-guidée	14
2.1.2	Les indications de la technique d'assistance par radio-guidage en bloc opératoire	15
2.2	Les compteurs de radioactivité mono-pixel	17
2.2.1	Le principe de fonctionnement	17
2.2.2	Limites de détection des sondes mono-pixel	19
2.3	Les systèmes de radio-imagerie per-opératoire : Etat de l'art	21
2.3.1	Les systèmes de détection à semi-conducteur	22
2.3.2	Les systèmes de détection à scintillation	23
3	Conclusion	27
	Références	28

## **Chapitre II :**

<b>Etude et développement d'un imageur <math>\gamma</math> haute résolution dédié à l'assistance au traitement chirurgical du cancer</b>	<b>31</b>
--	-----------

1	Objectifs	32
2	Principe de fonctionnement	32
3	Etude et caractérisation du système de détection de l'imageur POCI	34

3.1	La photodiode à localisation intensifiée (IPSD)	34
3.1.1	La photodiode à localisation bidimensionnelle duo-latérale (PSD)	34
3.1.2	Le tube intensificateur d'image	46
3.1.3	Les performances intrinsèques de l'IPSD	47
3.1.4	Conclusion	51
3.2	L'électronique d'acquisition	51
3.2.1	Les pré-amplificateurs de charges	52
3.2.2	Les amplificateurs de mise en forme	52
3.2.3	La carte d'acquisition	53
3.3	La tête de détection gamma	54
3.3.1	Le scintillateur	54
3.3.2	Le système de collimation	62
3.4	La caméra POCI	69
4	Performances globales de détection de l'imageur POCI	70
4.1	Réponse spatiale	71
4.2	L'efficacité de détection	72
4.3	Influence des performances spectroscopiques de la caméra sur la résolution spatiale	73
4.4	Discussion	74
5	Conclusion	75
	Références	76
	Annexe	77

### **Chapitre III :**

#### **La radio-imagerie interventionnelle pour la localisation du ganglion sentinelle 82**

1	Une nouvelle approche diagnostique du cancer : la biopsie du ganglion sentinelle	83
1.1	Le concept du ganglion sentinelle	83
1.2	La validation clinique du concept	84
1.2.1	Le mélanome malin	84
1.2.2	Le cancer du sein	85
1.2.3	Vers une généralisation de la méthode	86
1.3	Protocole clinique pour la détection du ganglion sentinelle	86
1.3.1	La pré-localisation du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie	86
1.3.2	La détection per-opératoire par colorimétrie	88
1.3.3	Le radio-guidage per-opératoire avec les sondes mono-pixel	89
2	Etude comparative des systèmes de détection per-opératoire dans le cadre du protocole de localisation du ganglion sentinelle	90
2.1	Etude par simulation numérique Monte Carlo	90

2.1.1	Méthode de simulation	90
2.1.2	Résultats	94
2.2	Etude sur fantôme anthropomorphique	99
2.2.1	Méthode expérimentale	99
2.2.2	Résultats	101
2.3	Conclusion	103
3	Evaluation clinique sur l'imagerie per-opératoire	104
3.1	Protocole clinique de validation	104
3.2	Résultats	107
3.2.1	Pré-localisation du ganglion sentinelle après examen lymphoscintigraphique	107
3.2.2	Pré-localisation du ganglion sentinelle en l'absence d'examen lymphoscintigraphique	109
3.3	Conclusion	111
4	Conclusion et perspectives	111
	Références	114

#### **Chapitre IV :**

	<b>L'imagerie semi-quantitative <i>in vivo</i> sur les petits animaux</b>	<b>116</b>
1	L'iode et son transporteur	118
1.1	Mécanisme de transport de l'iode	118
1.2	Rôle du symporteur NIS en cancérologie	119
1.2.1	Extension de la radiothérapie à l'iode 131	119
1.2.2	Le transporteur NIS : un bon candidat pour un gène rapporteur	119
2	Visualisation de la thyroïde chez le rat	120
2.1	Protocole expérimental	120
2.1.1	Préparation de l'animal	120
2.1.2	Configuration du détecteur POCI	120
2.2	Résultat et discussion	121
3	Etude cinétique de la fixation spécifique de l'iode dans la thyroïde : expériences préliminaires	122
3.1	Protocole expérimental	122
3.1.1	Préparation de l'animal	122
3.1.2	Configuration du détecteur POCI	122
3.1.3	Méthode utilisée pour réaliser des mesures semi-quantitatives	123
3.2	Résultats	123
3.2.1	Cinétique de fixation du 99mTc pertechnétate	123
3.2.2	Reproductibilité	125
3.2.3	Etude semi-quantitative	126



4	Biodistribution de l'iode dans les glandes mammaires d'une souris en période de lactation	126
4.1	Protocole expérimental	127
4.2	Résultats	127
5	Conclusion et perspectives	128
	Références	130
	<b><u>Conclusion</u></b>	<b>131</b>

## **Introduction**

La cancérologie est un domaine de la médecine où, plus qu'ailleurs, l'efficacité thérapeutique est étroitement liée aux avancées d'une recherche pluri-disciplinaire couvrant un large champ d'investigation. Du point de vue fondamental, cette recherche s'étend de la biologie moléculaire aux modèles animaux et vise à identifier et comprendre les mécanismes mis en jeu lors de la formation tumorale pour, à terme, élaborer de nouvelles thérapies. Du point de vue clinique, elle a pour principaux objectifs la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques et l'élaboration de nouvelles méthodes diagnostiques afin de parvenir au dépistage précoce du cancer. Enfin, en marge de ces activités, il existe également à l'interface de la cancérologie et de la physique toute une activité de recherches transversales qui ont pour but le développement de nouvelles méthodes physiques pour le diagnostic et la thérapie clinique comme celles basées sur la détection isotopique.

En effet, l'utilisation de molécules marquées radioactivement pour l'étude du fonctionnement des organes est une pratique largement exploitée en cancérologie puisqu'elle est impliquée tant pour l'étude des modèles tumoraux sur petits animaux que pour le diagnostic et la thérapie du cancer. Cette technique de radio-marquage apparue dès 1924 suite aux travaux du botaniste Goerg von Hevesy s'est rapidement étendue au domaine médical avec pour premières applications dans les années 1930 le traitement des leucémies par injection de phosphore 32 et le diagnostic des pathologies thyroïdiennes avec de l'iode 131. Depuis, la mise au point de nouvelles molécules radiopharmaceutiques et le développement des systèmes d'imagerie externe comme la gamma-caméra et plus récemment les tomographes TEP<sup>1</sup> et TEMP<sup>2</sup> ont permis à la technique de repérage d'être couramment employée dans les services de médecine nucléaire pour le diagnostic et le dépistage du cancer.

La radio-imagerie joue également un rôle important d'un point de vue thérapeutique. C'est en particulier le cas de la TEP qui connaît aujourd'hui un essor sans précédent motivé par de nouvelles perspectives en cancérologie telles que le suivi « temps réel » des patients permettant la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques réactives et individualisées. En marge de ces équipements lourds, la médecine nucléaire intervient également lorsqu'il s'agit de délimiter précisément la lésion tumorale en vue d'un traitement chirurgical. Pour cela elle propose, depuis une dizaine d'années, l'usage en bloc opératoire de détecteurs miniaturisés agissant comme des compteurs de radioactivité  $\gamma$  directionnels. Ces sondes, capables de fonctionner dans le foyer opératoire, permettent à la fois une localisation précise des lésions radio-marquées et un contrôle en temps réel de la qualité du geste opératoire. La technique d'assistance chirurgicale par radio-guidage est aujourd'hui une pratique standard en cancérologie, où l'exérèse complète des tissus pathologiques est indispensable pour envisager la rémission du patient. Cependant, l'expérience clinique a mis en évidence des échecs de détection répétés et correspondants à des situations anatomiques et physiologiques particulières comme celles rencontrées lorsque la spécificité du traceur radioactif est faible ou encore lorsque plusieurs foyers de fixation figurent dans le champ de détection de la sonde.

Ces limitations, inhérentes à la technique de comptage, peuvent être comblées dans la plupart des cas en ayant recours à un système de détection réalisant l'image radioactive de la plaie opératoire. Dans ce contexte, le groupe Interfaces Physique Biologie a entrepris en 1996, le développement d'un

---

<sup>1</sup> Tomographe à Emission de Positrons

<sup>2</sup> Tomographe à Emission MonoPhotonique

premier prototype d'imageur gamma per-opératoire appelé POCI pour Per-Operative Compact Imager. Ce dispositif, offrant un champ de détection de 25 mm de diamètre, a été évalué au cours du protocole d'étude du ganglion sentinelle dans le cadre du traitement chirurgical du cancer du sein et du mélanome cutané. Les premiers résultats obtenus à travers 6 cas cliniques ont permis de valider le principe de détection retenu et de montrer la viabilité du principe de radio-imagerie interventionnelle en bloc opératoire. C'est dans le prolongement de cette première phase d'étude de faisabilité que s'inscrit le développement d'une version grande surface d'analyse de l'imageur POCI. A partir de ce nouveau dispositif, l'objet de ce travail de thèse est de valider la méthode d'imagerie per-opératoire<sup>3</sup> dans le cadre du protocole du ganglion sentinelle et d'aborder plus largement le thème de la cancérologie à travers les études *in vivo* sur les modèles animaux.

Pour situer l'imageur POCI dans le cadre de la détection isotopique per-opératoire, nous commencerons par présenter dans le premier chapitre, les fondements de la médecine nucléaire pour le diagnostic du cancer à travers les différentes techniques de marquages des lésions tumorales puis les systèmes de radio-imagerie utilisés. L'exposé sera ensuite centré sur la méthode et les applications cliniques du traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage. Après avoir présenté les performances et les limites de détection des sondes mono-pixel, nous détaillerons les caractéristiques et les performances des différents systèmes de radio-imagerie récemment développés pour la détection per-opératoire.

Le second chapitre détaillera le principe de fonctionnement de la caméra POCI ainsi que les caractéristiques de chacun des constituants et les choix retenus pour sa réalisation. L'accent sera en particulier mis sur l'étude des propriétés et des conditions de mise en oeuvre de la photodiode à localisation intensifiée. La caractérisation des performances de détection globales de la caméra sera également présentée.

L'intérêt clinique de l'imageur à travers la détection du ganglion sentinelle fera l'objet du troisième chapitre. Nous y aborderons dans un premier temps la problématique de l'imagerie interventionnelle à travers une étude comparative des performances de détection d'une sonde de comptage et de l'imageur POCI fondée à la fois sur des simulations numériques et sur des études expérimentales réalisées à partir d'un fantôme anthropomorphique. Nous présenterons ensuite les résultats de l'évaluation clinique de l'imageur POCI menée en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Le quatrième chapitre sera consacré à l'évaluation des performances de l'imageur POCI comme instrument d'études *in vivo* sur les petits animaux. Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherches menées par le SHFJ<sup>4</sup> d'Orsay visant à déterminer l'intérêt potentiel du transporteur de l'iode pour le traitement et le diagnostic des cancers non différenciés de la thyroïde et des cancers du sein. Dans ce contexte, les performances et l'intérêt de l'imageur POCI ont été évalués chez la souris pour la mesure de la cinétique de fixation de l'iode dans la thyroïde et pour la biodistribution de l'iode dans les glandes mammaires.

Enfin, nous conclurons en présentant d'abord un récapitulatif des résultats obtenus puis les perspectives qui se dégagent de l'ensemble de ce travail tant du point de vue clinique que biologique.

---

<sup>3</sup> Le terme per-opératoire sera pris ici dans son acception la plus large définissant une utilisation en bloc-opératoire.

<sup>4</sup> Service Hospitalier Frédéric Joliot

## **Chapitre I**

### **Les outils d'investigations isotopiques en cancérologie : Du diagnostic au traitement chirurgical du cancer**

Dans un organisme sain, l'équilibre qui s'opère entre la prolifération et la mort cellulaires, contribue à maintenir la forme, l'architecture et les fonctions propres de chaque organe ou système. Les cellules cancéreuses brisent cette harmonie en plusieurs étapes où elles acquièrent successivement la capacité de proliférer sans se différencier, puis celle d'envahir les tissus voisins. Les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la formation tumorale ne diffèrent d'un cancer à l'autre que par le nombre de gènes altérés et leur degré de perturbation. Ainsi, malgré la diversité des cancers, il est possible d'établir leur *histoire naturelle*, c'est à dire leur naissance, leur croissance et leur dissémination métastatique.

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique est longue et comporte une succession d'étapes dont la plupart sont réversibles. Trois phases évolutives se dégagent dans la genèse d'un cancer : *l'initiation* cellulaire et *la promotion* cellulaire, puis *la progression tumorale*. Lors des deux premières étapes, une accumulation de mutations génétiques provoque la multiplication excessive de certaines cellules d'apparence normale par rapport au tissu sain, puis des altérations cellulaires dont l'aboutissement est la cellule cancéreuse. Durant la phase de *progression tumorale*, il existe une sélection permanente des cellules les plus malignes, c'est à dire celles ayant le comportement le plus agressif : temps de doublement court, capacité d'invasion et de dissémination. Suite à cette instabilité génétique ou phénotypique, les cancers subissent une progression dans la malignité qui les rend de plus en plus capables de proliférer et de résister aux tentatives de régulation de l'organisme (régulation endogène) comme aux différents programmes thérapeutiques. Le rythme de *la progression tumorale*, c'est à dire le niveau d'instabilité génétique, est principalement responsable de la diversité des tumeurs au sein d'un même type de cancer. Les tumeurs progressent également dans l'organisme, c'est à dire s'étendent localement et disséminent à distance. Les cellules néoplasiques<sup>1</sup> migrent le long des vaisseaux lymphatiques ou sanguins puis se fixent dans un tissu (poumon, foie, os etc.) et se multiplient jusqu'à donner naissance à une tumeur secondaire ou métastase. Cette dissémination métastatique est un événement capital dans l'histoire du cancer. Avant sa survenue, le cancer est une maladie locale (cancer *in situ*), ou loco-régionale si le tissu cancéreux a envahi les tissus voisins ou les ganglions. Après dissémination, le cancer est une maladie généralisée à tout l'organisme, dont le traitement est beaucoup plus difficile.

---

<sup>1</sup> Une néoplasie désigne généralement une tumeur maligne ou cancer.

Lorsque le diagnostic positif du cancer est établi par les analyses anatomo-pathologiques<sup>1</sup>, le clinicien dresse un pronostic et un programme thérapeutique en fonction des caractéristiques de la tumeur et de la phase dans laquelle elle se situe dans son *histoire naturelle*. C'est le but du bilan d'extension qui vise à déterminer l'extension locale, l'extension ganglionnaire et l'extension métastatique de la maladie.

Dans ce contexte, l'imagerie médicale est un outil diagnostique essentiel pour la cancérologie. Son rôle est majeur pour le dépistage précoce du cancer mais également dans l'élaboration du bilan d'extension tumorale, puisqu'elle est susceptible de fournir au clinicien des informations anatomiques, fonctionnelles ou métaboliques. Plus précisément, la taille et la localisation des lésions tumorales (primaires et secondaires) sont traditionnellement obtenues par radiographie, échographie ultrasons, tomodensimétrie aux rayons X et IRM<sup>2</sup>. Cependant, ces modalités d'imageries anatomiques ont une sensibilité de détection limitée aux lésions supérieures à 1 cm<sup>3</sup> et ne peuvent fréquemment pas distinguer une masse tumorale nécrosée ou une maladie résiduelle active. L'utilisation de la médecine nucléaire en cancérologie est complémentaire de ces explorations morphologiques. Fondée sur l'utilisation de radiopharmaceutiques qui s'accumulent préférentiellement sur ou dans les cellules tumorales, elle permet de mettre en évidence les caractéristiques, les anomalies et les perturbations biochimiques des cellules tumorales, qui précèdent en règle générale les transformations anatomiques. Dans ce chapitre, nous présenterons les différents moyens d'investigations isotopiques mis en œuvre pour localiser les lésions tumorales et nécessaires tant pour leur diagnostic que pour leur traitement, lorsque la voie chirurgicale est la méthode thérapeutique retenue.

---

<sup>1</sup> Ces analyses se pratiquent sur un prélèvement du tissu lésé et permettent d'identifier et de caractériser une tumeur selon ses anomalies cellulaires et tissulaires. Elles s'appuient sur des techniques morphologiques (analyse de la forme), l'immunohistochimie, l'hybridation *in situ* et sur d'autres méthodes comme la PCR (Polymerase Chain Reaction).

<sup>2</sup> Imagerie par Résonance Magnétique

## **1 L'exploration métabolique et fonctionnelle des cancers**

L'idée de localiser des lésions cancéreuses à l'aide de traceurs radioactifs est apparue dès 1939, où Hamilton et al [1] ont utilisé un compteur Geiger-Müller pour mesurer la concentration radioactive de l'iode <sup>131</sup> fixée dans les tissus thyroïdiens. Depuis, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques et l'élaboration de systèmes à localisation comme les  $\gamma$  caméras et plus récemment les tomographes TEMP<sup>1</sup>, TEP<sup>2</sup> et TEDC<sup>3</sup> ont permis d'étendre le domaine d'utilisation de la médecine nucléaire à travers les différents aspects du diagnostic en cancérologie.

Actuellement, l'apport de la méthode de localisation des lésions tumorales radio-marquées se situe à différents niveaux du diagnostic : diagnostic positif, bilan d'extension, bilan évolutif durant le traitement, recherche de maladie résiduelle, détection de récurrences et son emploi s'étend de plus en plus à la caractérisation tumorale. En pratique oncologique, cette caractérisation tumorale va bien au delà de la simple affirmation de la malignité. Elle permet d'envisager le traitement de façon rationnelle et ciblée, en s'appuyant sur des notions telles que le pouvoir de prolifération, de chimiosensibilité, de radiosensibilité, d'agressivité et le pouvoir métastasant, le degré de différenciation, le statut hormonal et plus largement l'expression de récepteurs (hormonaux, mais aussi pour les cytokines, les facteurs de croissance...), l'expression d'antigènes, la viabilité cellulaire, l'état métabolique et l'expression d'oncogènes et d'anti-oncogènes. Si l'étude de ces paramètres passe le plus souvent par des méthodes d'analyses sur prélèvements tissulaires, les méthodes de radio-imagerie permettent de surveiller leurs évolutions de façon non invasive.

Avant de présenter les différentes méthodes de radio-imagerie dont dispose le clinicien, nous aborderons les principales techniques de marquage radioactif des lésions tumorales qui font de la médecine nucléaire un atout fondamental en cancérologie.

### **1.1 Les radiopharmaceutiques**

Les radiopharmaceutiques sont généralement composés d'une molécule sensible à la physiologie ou au métabolisme de la tumeur couplée à un radio-isotope. La localisation d'une lésion tumorale se traduit alors par une augmentation locale de la concentration du traceur biochimique radioactif par rapport aux tissus sains adjacents. La sensibilité de la détection isotopique et par conséquent l'efficacité du diagnostic repose donc sur la spécificité des agents radiopharmaceutiques à marquer les lésions tumorales. Pour cela, les molécules vectrices exploitent les différences biologiques d'une tumeur comme son irrigation, son métabolisme, sa concentration spécifique en récepteurs ou dans sa différence d'expression d'antigènes. Les radiopharmaceutiques qui permettent ce ciblage spécifique des tumeurs permettent alors d'accéder à une caractérisation tumorale plus ou moins fine.

Le choix du radio-isotope conditionne également la sensibilité de la détection isotopique des lésions cancéreuses puisqu'il permet de suivre *in vivo* le métabolisme de la molécule traceuse. Il doit répondre à différentes contraintes tant sur le plan instrumental que clinique. De ce point de vue, sa période radioactive doit être à la fois suffisamment courte pour limiter la radiotoxicité et donc de minimiser la dose reçue par le patient, et suffisamment longue pour assurer la production du radiopharmaceutique et la réalisation des examens diagnostiques associés. De plus, sa liaison chimique avec la molécule vectrice doit permettre d'accéder à un composant stable *in vivo*.

---

<sup>1</sup> Tomographe à Emission MonoPhotonique

<sup>2</sup> Tomographe à Emission de Positrons

<sup>3</sup> Tomographe d'Emission pour la Détection en Coïncidence

D'un point de vue instrumental, le radio-isotope utilisé pour le diagnostic des cancers doit permettre la détection externe des lésions radio-marquées selon les différentes techniques de radio-imagerie disponibles. Ainsi, seuls sont retenus les radio-isotopes émetteurs  $\gamma$  ou  $\beta^+$ . Par ailleurs, l'énergie de désintégration des radio-isotopes simple  $\gamma$  doit être comprise entre 30 et 300 keV afin d'accéder à un compromis entre le pouvoir pénétrant de moyenne et haute énergie et l'efficacité de détection. Enfin, il est possible de faire varier la quantité de la radioactivité injectée de 10 à 500 MBq selon les pathologies concernées afin d'optimiser le contraste entre tissus pathologiques et tissus sains, indépendamment de la spécificité de la molécule vectrice.

Les fonctions biologiques utilisées pour cibler les tumeurs sont très diverses. Ainsi, nous présenterons quelques uns des agents radiopharmaceutiques les plus utilisés ou ceux dont le développement semble prometteur. Les paragraphes suivants ne constituent pas une liste exhaustive mais ont pour but de souligner le large domaine d'application des radio-traceurs à travers la présentation des mécanismes de fixation des principaux traceurs tumoraux. Pour cela, nous avons regroupé les différentes méthodes de marquage selon un ciblage par l'activité métabolique de la lésion tumorale ou par son expression d'antigène.

### **1.1.1 L'approche métabolique**

De manière générale, les traceurs de métabolismes exploitent les perturbations métaboliques des cellules néoplasiques ou des cellules saines de l'organisme se trouvant en présence d'une tumeur. Nous présenterons dans cette partie leurs différents mécanismes de fixation en fonction des cibles biologiques utilisés pour le marquage tumoral. L'exploitation de ces traceurs métaboliques en cancérologie est résumée dans les tables I.1 et I.2 en fonction des radio-isotopes  $\gamma$  et  $\beta^+$  qui leurs sont associés et qui font appel à des systèmes d'imagerie différents, comme nous le verrons dans la partie 1.2.

#### **•L'activité ostéoblastique**

Les bi-phosphonates marqués au technétium 99m (MDP-<sup>99m</sup>Tc, HMDP-<sup>99m</sup>Tc) sont sans doute les radiopharmaceutiques les plus utilisés en cancérologie : ils sont utilisés pour le diagnostic précoce des métastases osseuses et de certaines lésions bénignes comme l'ostéome ostéoïde. Ces molécules se fixent sur les tissus osseux néoformés et permettent ainsi la cartographie radioactive de l'activité ostéoblastique en réponse à une infiltration néoplasique du squelette.

#### **•L'activité vasculaire**

Les radio-traceurs métaboliques peuvent être des marqueurs de la prolifération cellulaire et de la vascularisation reflétant la croissance tumorale<sup>1</sup>. Le chlorure de thallium (<sup>201</sup>Tl) et le sestamibi marqué au technétium 99m (MIBI-<sup>99m</sup>Tc) sont deux traceurs cationiques, initialement développés comme traceurs de la perfusion myocardique. Le thallium est un analogue du potassium dont les mécanismes de fixation dans les cellules néoplasiques ne sont pas complètement identifiés. Sa captation rend compte de la vascularisation tumorale (indicateur de nécrose), de la viabilité cellulaire et de l'activité

---

<sup>1</sup> L'augmentation de la masse tumorale s'accompagne du développement d'un réseau vasculaire.

Molécules vectrices	Pathologies	Isotopes $\gamma$ (énergie en keV)
MDP - HMDP	Métastases osseuses - Ostéome ostéoïde	$^{99m}\text{Tc}$ (140 keV)
MIBI	Cancer du sein - Adénome de la parathyroïde	
Chlorure de thallium	Gliome	$^{201}\text{Tl}$ (70keV à 73%) ( 8 keV à 16%) (167keV à 10%)
Iodure	Cancer différencié de la thyroïde et métastases correspondantes	$^{123}\text{I}$ (159 keV) $^{125}\text{I}$ (27keV) $^{131}\text{I}$ (364keV)
MIBG	Phéochromocytome - Neuroblastome - Tumeur carcinoïde	$^{123}\text{I}$ (159 keV) $^{125}\text{I}$ (27keV)
Citrate de gallium	Lymphome - Mélanome - Leucémie	$^{67}\text{Ga}$ (90keV à 42 % ) (180keV à 24 % ) (300keV à 17%)
Octréotide	Tumeurs neuro-endocrine - Lymphome - Mélanome	$^{123}\text{I}$ ( 159 keV) $^{111}\text{In}$ (364keV)
Anticorps (anti-ACE , anti-TAG)	Cancer du côlon - poumons - ovaires - prostate - Cancer médullaire de la thyroïde	$^{99m}\text{Tc}$ (140 keV) $^{111}\text{In}$ (364keV) $^{123}\text{I}$ (159keV)

**Table I.1** : Exploitation clinique des principaux radiopharmaceutiques  $\gamma$ .

de la pompe Na-K-ATPase dont l'expression est augmentée dans les carcinomes surtout lorsqu'ils sont peu différenciés [2]. Le  $^{201}\text{Tl}$  est principalement utilisé pour la détection des tumeurs cérébrales primitives, incluant les gliomes malins comme les astrocytomes [3]. La captation du sestamibi, cation lipophile, se fait de manière passive selon un gradient de potentiels transmembranaires avec une accumulation stable dans les mitochondries. Le MIBI- $^{99m}\text{Tc}$  est exploité pour le diagnostic du cancer du sein, des adénomes de la parathyroïde et des récives de gliome. Par ailleurs, il est un substrat de glycoprotéines responsables de la chimiorésistance. Son absence de fixation sur une localisation connue de cancer semblerait donc traduire cette caractéristique [4].



• Propriétés biochimiques de certaines tumeurs

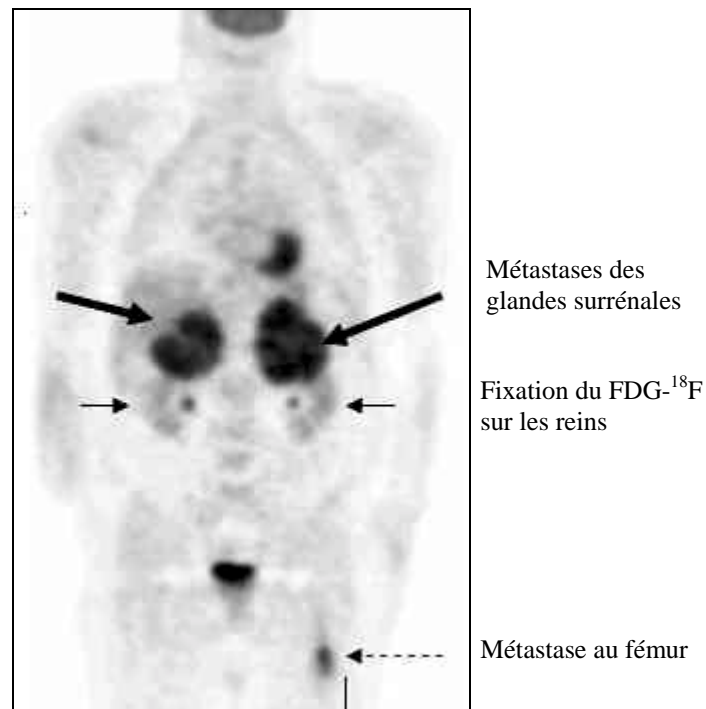
Certains types de tumeurs ont des traits biologiques uniques qui peuvent être ciblés. C'est le cas par exemple, des cancers de la thyroïde qui sont mis en évidence par une fixation pathologique d'iode radioactif ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ ). Celui-ci est naturellement incorporé dans les cellules thyroïdiennes pour la fabrication des hormones thyroïdiennes. De même, les tumeurs neuro-endocrines comme le phéochromocytome, le neuroblastome et le paragangliome peuvent être détectées par la MIBG (meta-iodo-benzyl-guanidine) marquée à l'iode radioactif ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) [5]. Cette molécule est un analogue de la noradrénaline et de la guanidine, qui a la propriété de s'accumuler dans les cellules médullosurréaliennes. Enfin, on peut également citer le gallium 67 qui a un métabolisme proche du fer et qui sous forme de citrate, se fixe sur la transferrine plasmatique. Le récepteur de cette protéine est surexprimé dans les lymphomes, les leucémies et les mélanomes malins.

• Les récepteurs

L'utilisation de la surexpression de certains ligands de récepteurs comme les hormones (octréotide, oestrogènes), les facteurs de croissance et les cytokines est une approche récente et fructueuse. L'un des ligands de récepteurs les plus utilisés actuellement est l'analogue de la somatostatine, l'octréotide, qui agit d'une part au niveau du système nerveux central et d'autre part dans de très nombreux tissus cibles périphériques, plus particulièrement le tube digestif. Cette répartition ubiquitaire résulte du fait que de nombreux tissus possèdent des récepteurs à la somatostatine, et en particulier les cellules des muqueuses digestives ou des glandes exocrines. Le récepteur de l'octréotide, marqué à  $^{123}\text{I}$  ou à  $^{111}\text{In}$ , est surexprimé dans les tumeurs neuro-endocrines et à moindre degré dans d'autres tumeurs comme les lymphomes et les mélanomes [6].

• La consommation de glucose

L'une des principales caractéristiques des cellules tumorales est l'hyper-consommation de glucose, établie dès 1920 par les travaux de Warburg [7, 8]. L'augmentation de la glycolyse dans les cellules tumorales est sous-tendue par des modifications enzymatiques et par une augmentation à la fois du transport trans-membranaire et de la captation cellulaire du glucose. Le FDG (fluoro-déoxyglucose) est un analogue du glucose qui, une fois transporté à l'intérieur de la cellule est phosphorylé. Celui-ci n'étant ni métabolisé ni déphosphorylé dans les cellules néoplasiques, il s'y accumule au cours du temps. Le FDG marqué au fluor 18 est d'une grande sensibilité pour de nombreux sites tumoraux, et constitue à l'heure actuelle la pierre angulaire de la médecine nucléaire en cancérologie. Il motive notamment l'augmentation du nombre de caméras TEP installées en France. Il est utilisé pour le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires, les lymphomes, les mélanomes, les cancers ORL, les cancers colorectaux et pancréatiques, le cancer du sein, les cancers thyroïdiens, les sarcomes ... [9, 10]. Dans tous les cas, la méthode s'est révélée sensible dans la mise en évidence des tumeurs primitives et de leurs métastases, à l'exception notable des tumeurs cérébrales où le métabolisme glucidique y est très élevé et des adénocarcinomes prostatiques et des hépatocarcinomes pour lesquels la captation du traceur semble moins intense voire absente (notamment les formes fibrolamellaires des hépatocarcinomes).



**Figure I.1** : Répartition du FDG-<sup>18</sup>F sur un patient atteint d'un mélanome malin. Ce cliché scintigraphique obtenu par caméra TEP met en évidence l'extension tumorale : atteinte métastatique bilatérale des glandes surrénales et du fémur droit.

#### • La synthèse protéique

Nous pouvons également relever l'utilisation des acides aminés pour mesurer le niveau de synthèse protéique, plus élevé dans les tumeurs que dans les tissus sains, et qui peut donc être un critère diagnostique de malignité. Certaines études ont montré l'intérêt des acides aminés (ou de leurs dérivés) marqués au carbone 11 pour la détection tumorale, comme la tyrosine, la leucine, la méthionine ou même la phénylalanine [11]. Plus précisément, la fixation de la L-tyrosine reflète le niveau de synthèse protéique de la tumeur et permet ainsi de différencier les lésions bénignes des lésions malignes [12]. La captation de la méthionine reflète à la fois le transport des protéines et la synthèse des polyamines nécessaires à la prolifération cellulaire, dont elle est un précurseur indispensable [13]. Les acides aminés sont marqués au carbone 11 de période radioactive courte (20 minutes), ce qui rend leur utilisation peu aisée puisque réservée aux services de médecine nucléaire proches des centres de production de radio-isotopes. Dans ce contexte, des tentatives de marquage au fluor 18 ont été récemment menées, notamment sur la tyrosine pour laquelle le fluoroethyl-l-tyrosine (FET) a d'ores et déjà montré sa grande spécificité dans le cadre des gliomes malins [14].

Molécules vectrices	Pathologies	Isotopes
FDG	Cancer broncho-pulmonaire - Lymphomes - Cancers colorectaux - Cancer du sein - Cancer du pancreas - Sarcomes ...	$^{18}\text{F}$
Méthionine	Gliome - Carcinomes de la tête et du coup - Cancer des poumons - Cancer du sein - Lymphomes - Mélanome	$^{11}\text{C}$
Tyrosine	Gliome - Carcinomes de la tête et du coup - Cancer des poumons - Tumeurs neuro- endocrines	$^{11}\text{C}$
FET	Gliomes	$^{18}\text{F}$

**Table I.2 :** Exploitation clinique des principaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\beta^+$ .

### 1.1.2 L'approche immunologique

En théorie, l'anticorps représente un candidat idéal pour le marquage tumoral sélectif puisqu'il est capable de reconnaître un antigène associé aux tumeurs. Cette reconnaissance antigène-anticorps *in vivo*, principe de la radio-immuno-scintigraphie, a motivé de très nombreuses études [15]. Les anticorps anti-ACE et l'anti-TAG 72 marqués au technétium 99m, à l'iode 123 ou à l'indium 111, permettent notamment d'explorer les cancers du colon, des poumons, des ovaires, de la prostate et du cancer médullaire de la thyroïde. Cependant, le développement de cette technique se heurte à plusieurs facteurs limitants qui sont principalement liés à une expression hétérogène des anticorps, à une vascularisation anarchique de la tumeur qui réduit l'accessibilité aux anticorps injectés et à une spécificité tumorale rarement absolue avec pour conséquence un faible contraste entre tissus pathologiques et tissus sains.

Différentes solutions ont été proposées pour résoudre ces problèmes dont notamment l'utilisation d'anticorps bi-spécifique [16] qui permet d'accéder à un marquage en deux temps. La première étape consiste en l'injection d'anticorps non radioactifs qui vont se fixer sur la lésion tumorale. Après un délai suffisant pour éliminer la population d'anticorps non fixés, une seconde injection est réalisée avec des haptènes radio-marqués qui se fixent sur le deuxième site antigénique.

Actuellement, l'utilisation des anticorps monoclonaux pour le diagnostic du cancer reste moins sensible en terme de rapport signal sur bruit que celle du FDG- $^{18}\text{F}$ . Toutefois, leur utilisation semble très prometteuse, d'un point de vue thérapeutique pour les cancers hématologiques comme les lymphomes [17] et pour l'assistance au traitement chirurgical du cancer par radio-guidage (cf. § 2.1.2).

## 1.2 Les techniques d'imagerie isotopique pour le diagnostic du cancer

Pour établir la cartographie radioactive des lésions tumorales, les services de médecines nucléaires disposent actuellement de deux types de caméras : la gamma-caméra dédiée à la détection des émissions  $\gamma$  et X, et la caméra TEP pour la détection des positons. De manière générale, ces techniques d'imagerie isotopique sont élaborées autour d'un système à localisation d'émission  $\gamma$  constitué d'un

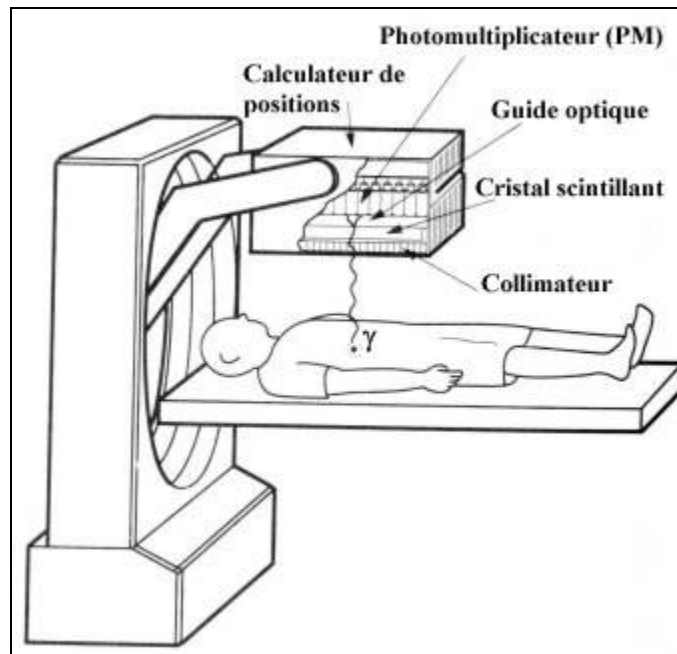
scintillateur et d'un photodétecteur. Ces dispositifs permettent d'obtenir une image de la lésion radio-marquée dont la qualité dépend principalement de trois paramètres :

- la résolution spatiale traduisant le pouvoir de séparation entre deux sites radioactifs.
- la résolution énergétique qui reflète la capacité de discrimination entre les rayonnements diffusés dans les tissus et ceux directement émis par la tumeur.
- l'efficacité de détection qui conditionne le temps de prise d'image et donc la durée de l'examen scintigraphique.

Nous allons à présent décrire les principes de fonctionnement de ces différents systèmes de radio-imagerie ainsi que leurs performances respectives.

### 1.2.1 L'imagerie gamma monophotonique

Initialement développée par Anger en 1958 [18], la gamma-caméra met en œuvre une tête de détection gamma constituée d'un collimateur derrière lequel est placé un cristal scintillant NaI(Tl) de grande dimension (généralement de  $50 \times 60 \text{ cm}^2$ ) et d'un réseau de photomultiplicateurs (cf. figure I.2).



**Figure I.2** : Principe de la gamma-caméra

Le collimateur multi-canaux, généralement en plomb, permet d'obtenir la distribution planaire de la radioactivité en sélectionnant la direction des rayonnements  $\gamma$  émis selon son axe préférentiel. Lorsqu'une particule  $\gamma$  interagit dans le cristal scintillant, son dépôt d'énergie correspondant est converti en une émission isotrope de photons lumineux. Chaque photomultiplicateur (PM) collecte alors une partie de ce flux lumineux, en fonction de la distance entre la source lumineuse et le PM, qu'il transforme en une impulsion électrique. Les signaux ainsi obtenus sont alors traités puis analysés pour reconstruire la position de la scintillation. L'accumulation des données permet d'obtenir une image planaire de la lésion radio-marquée. Il est également possible de faire tourner l'ensemble de détection autour de l'objet pour réaliser différentes images planaires qui, après reconstruction algorithmique, fournissent une image tridimensionnelle de la lésion. Dans ce cas, la gamma-caméra est communément

appelée Tomographe à Emission Mono-Photonique (TEMP) et met en oeuvre deux ou trois têtes de détection gamma afin de réduire le temps d'examen scintigraphique.

Pour une énergie typique de 140 keV, les gamma-caméras disposent d'une résolution spatiale intrinsèque de 4 mm (de 6 à 7 mm avec collimateur), d'une résolution énergétique de 10% et d'une efficacité de l'ordre de 0.01 %. L'efficacité de détection ainsi que la résolution spatiale du système dépendent principalement de la géométrie du collimateur, définie suivant l'énergie du radio-isotope utilisé.

### 1.2.2 La tomographie par émission de positrons

Les principaux émetteurs de positrons utilisés sont l'oxygène 15, le carbone 11, l'azote 13 et le fluor 18. Ces isotopes présentent le grand avantage de pouvoir être incorporés aux molécules d'intérêt biologique sans en altérer ni la structure ni le comportement biologique. La spécificité de certains radiopharmaceutiques, et plus particulièrement celle du FDG, font de la tomographie par émission de positrons un examen précieux dans l'élaboration du diagnostic de nombreux cancers.

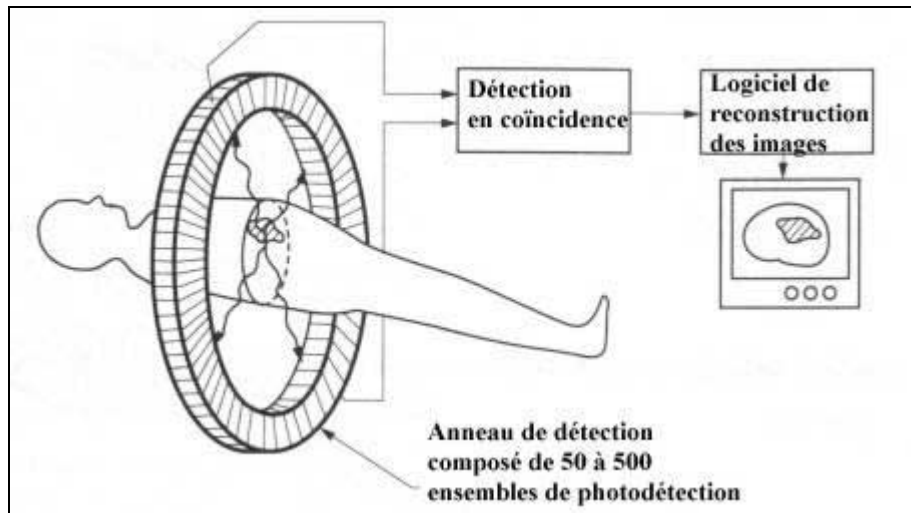
Le principe d'imagerie par émission de positrons repose sur la détection des deux photons de 511 keV, émis suite à la réaction d'annihilation survenant lors de la rencontre dans la matière d'un positon<sup>1</sup>  $\beta^+$  et d'un électron. Ces deux photons, émis en coïncidence dans les directions opposées interagissent avec des détecteurs diamétralement opposés. Le tomographe par émission de positron dédié, ou caméra TEP, est donc constitué d'un système de modules de détection réparti en anneau, où chaque module est composé d'un cristal scintillant de type BGO, LSO ou GSO couplé à un PM (cf. figure I.3). Pour détecter simultanément les deux gamma de 511 keV, les modules de détection sont reliés avec ceux qui leur font face par une électronique de détection en coïncidence définissant la détection simultanée d'un couple de  $\gamma$  dans un intervalle de 5 à 50 ns. Cette méthode dite de collimation électronique permet de déterminer la direction des gamma d'annihilation. Le recoupement des différentes lignes de coïncidence procure alors la distribution volumique du radio-traceur. Les tomographes TEP offrent une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm (au centre de la caméra) et une efficacité de détection de 0.1%.

En raison du coût élevé des caméras TEP, certains centres de médecine nucléaire disposent de caméras scintigraphiques conventionnelles à double têtes où deux modifications ont été apportées : la première correspond à l'adaptation du collimateur et du scintillateur NaI(Tl) pour arrêter les  $\gamma$  de 511 keV (modification de la géométrie du collimateur et augmentation de l'épaisseur du cristal) et la seconde concerne la mise en place d'une collimation électronique. Ce type de caméra hybride (TEDC<sup>2</sup>) offre une résolution spatiale identique à celle des caméras TEP mais avec une efficacité de détection réduite à 0.001 % par la présence du collimateur mécanique, ce qui impose un temps d'examen plus long.

---

<sup>1</sup> Les positons (ou positrons) parcourent une très faible distance dans les tissus. A titre d'exemple, celle-ci est de l'ordre de 1.2 mm pour le fluor 18

<sup>2</sup> Tomographie d'Emission pour le Détection en Coïncidence



**Figure I.3** : Principe de la caméra TEP

Associés à des agents radiopharmaceutiques spécifiques des lésions tumorales, les modalités d'imageries externes monophotonique et TEP constituent des examens cliniques de plus en plus sollicités pour établir un diagnostic. Lorsque celui-ci est établi, le clinicien dispose de trois voies thérapeutiques anticancéreuses : la radiothérapie, les traitements médicamenteux et la chirurgie. Cette dernière occupe une place prépondérante pour le traitement des tumeurs solides puisqu'elle peut intervenir à différentes étapes de la stratégie thérapeutique envisagée. Elle peut être le seul traitement ou bien elle peut s'intégrer à une attitude thérapeutique associant, selon des chronologies spécifiques, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie. Le succès du traitement chirurgical du cancer nécessite la localisation précise et l'ablation complète des lésions néoplasiques. C'est dans ce contexte qu'intervient la technique de radio-détection en bloc opératoire, qui permet à la fois de guider le chirurgien dans son geste et de garantir la qualité de l'exérèse.

## **2 Le traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage : état de l'art**

La détection isotopique des tissus pathologiques en bloc opératoire se situe dans le prolongement naturel de la médecine nucléaire à visée diagnostique. Elle est apparue dès 1949, lorsque Selverstone et al [19] réalisèrent à l'aide d'un compteur Geiger-Müller l'ablation des tumeurs intracrâniennes marquées au phosphore  $^{32}\text{P}$ . Cette technique d'assistance chirurgicale est devenue aujourd'hui une pratique standard en cancérologie, grâce au développement conjoint des radiopharmaceutiques et des systèmes de détection miniaturisés. Il existe deux familles de détecteurs pour la localisation en bloc opératoire : les compteurs de radioactivité mono-pixel et les radio-imageurs compacts récemment développés. Après avoir introduit le concept et le domaine d'application du radio-guidage, le principe et les performances des compteurs seront présentés puis discutés afin d'identifier l'intérêt potentiel des imageurs per-opératoires.

## 2.1 La détection isotopique per-opératoire

Dans cette partie, nous introduirons tout d'abord les enjeux et la méthode de radio-guidage mise en oeuvre pour le traitement chirurgical du cancer. Le domaine d'application de cette technique sera ensuite abordé.

### 2.1.1 Le concept de la chirurgie radio-guidée

#### *a) L'enjeu*

L'efficacité du traitement chirurgical, dont dépend la rémission du patient, repose sur l'identification précise et la résection complète des tissus pathologiques. Cette intervention peut rapidement devenir délicate lorsque la tumeur est de petite taille (difficilement repérable à la palpation), mal délimitée ou bien encore lorsqu'elle est peu accessible. Plusieurs stratégies sont aujourd'hui employées pour faciliter et renforcer l'exérèse de la tumeur, comme par exemple la localisation de certaines structures à l'aide d'un colorant ou bien à l'aide d'un radio-isotope. Dans ce dernier cas, on parle de traitement chirurgical assisté par radio-guidage. Celui-ci consiste à guider le chirurgien, via un détecteur de radioactivité, vers les lésions préalablement radio-marquées diminuant ainsi le risque d'une chirurgie d'exérèse incomplète. Cette méthode de détection dite per-opératoire permet à la fois de simplifier l'accès à un foyer tumoral, de fournir un facteur discriminant supplémentaire entre tissus sains et tissus tumoraux, et de découvrir parfois des sites pathologiques passés inaperçus lors du bilan diagnostique.

#### *b) La méthode de marquage*

Toutes les tumeurs détectées dans un service de médecine nucléaire après injection d'un radiopharmaceutique peuvent être potentiellement radio-détectées en bloc opératoire lorsque le traitement chirurgical est recommandé. Cependant, cette technique d'assistance au traitement chirurgical reste principalement limitée par la nécessité de disposer d'un rapport suffisant entre le signal spécifique issu de la lésion et le bruit issu des tissus adjacents afin de réaliser une détection efficace. Dans la pratique, ceci se traduit par l'utilisation de molécules vectrices spécifiques associée à un radio-isotope émetteur  $\gamma$  dont l'énergie doit être adaptée aux conditions de la détection per-opératoire. Cette énergie doit notamment permettre un repérage des lésions situées en profondeur sans pour autant perturber le processus de détection. En effet, un rayonnement d'énergie trop élevée comme l'iode 131 (364 keV) peut introduire une difficulté de localisation en raison d'une diffusion importante des radiations dans les tissus provenant de sites de fixation naturelle situés loin de la zone d'intérêt. Par ailleurs, ces radiations exigeraient une collimation et un blindage renforcés des systèmes de détection per-opératoire qui nuirait directement à leur maniabilité. Les radio-isotopes utilisés pour le traitement chirurgical assisté par radio-guidage ont une énergie de désintégration comprise entre 30 et 200 keV. Le  $^{99m}\text{Tc}$  est le radio-élément le plus exploité puisqu'il émet un rayonnement  $\gamma$  de 140 keV parfaitement adapté aux systèmes de détection actuellement développés et est associé à de nombreux traceurs biochimiques comme les bi-phosphonates, le sestamibi et les anticorps monoclonaux. Malgré leurs grandes spécificités, les radiotraceurs émetteurs  $\beta^+$  ne sont pas actuellement utilisés pour la détection per-opératoire. En effet, comme nous le présenterons plus en détail dans le paragraphe 2.2.1, la détection des positrons nécessite

la mise en œuvre de systèmes de détection permettant de s'affranchir des émissions  $\gamma$  de 511keV. De tels dispositifs sont en cours de développement.

*c) La détection per-opératoire*

La chirurgie assistée par radio-guidage impose l'utilisation de détecteurs maniables et de dimensions réduites pour permettre leur positionnement au contact du foyer opératoire et pour améliorer ainsi la rapidité et la précision de la localisation des lésions radio-marquées. Dans ce contexte, les détecteurs per-opératoires suppléent les systèmes classiques de radio-imagerie, comme les  $\gamma$  caméras et les tomographes TEP, inadaptés tant par leurs performances que par leur encombrement lorsqu'il s'agit de délimiter précisément la lésion tumorale en vue d'un traitement chirurgical.

Les performances de ces détecteurs per-opératoires sont caractérisées, comme pour les systèmes de détection à visée diagnostique, par la résolution énergétique qui permet de discriminer les événements non spécifiques de la lésion recherchée, par l'efficacité de détection qui conditionne à la fois la rapidité de la localisation et la capacité à détecter des lésions faiblement radioactives et par la résolution spatiale.

On distingue actuellement deux types de détecteurs per-opératoires : les compteurs de radioactivité et des radio-imageurs miniaturisés. Les compteurs de radioactivité sont actuellement les seuls détecteurs per-opératoires à être utilisés en routine depuis les années 1980 puisque les imageurs n'ont été développés que très récemment. Avant de présenter plus en détail le fonctionnement et les performances de ces deux familles de détecteurs per-opératoires, nous allons présenter leurs domaines d'applications chirurgicales.

### **2.1.2 Les indications de la technique d'assistance par radio-guidage en bloc opératoire**

Les principales applications de cette méthode vont être présentées en précisant les fonctionnalités et les différents intérêts qu'apporte la technique de radio-guidage.

• *La chirurgie radio-guidée à visée curative*

L'une des premières indications de la chirurgie radio-guidée et abondamment décrite dans la littérature s'inscrit dans le cadre du traitement de l'ostéome ostéoïde [20-23]. Cette tumeur bénigne du tissu osseux apparaît essentiellement chez l'enfant et le jeune adulte et se traite exclusivement par voie d'exérèse. Dans le cadre d'une lésion visible en surface de l'os, l'excision de la lésion ne présente aucune difficulté. Par contre, en l'absence de toute modification anatomique de la pièce osseuse, une exérèse étendue est généralement pratiquée. Après injection d'un traceur ostéotrope technétié, la détection per-opératoire à l'aide d'un compteur de radioactivité permet d'accéder rapidement à la localisation précise de la lésion hyperfixante, limitant ainsi le geste chirurgical. Par ailleurs, elle assure la vérification de la qualité de l'intervention par comptage des pièces extraites et par le contrôle de l'activité résiduelle dans le foyer opératoire. Le repérage isotopique se révèle ainsi efficace à chaque étape de l'intervention et est donc particulièrement utile lorsque l'ostéome n'est pas directement observable.

La méthode de radio-guidage s'est depuis essentiellement généralisée pour les tumeurs endocrines qui bénéficient de radio-marqueurs spécifiques et notamment dans le cadre des récidives loco-régionales des cancers différenciés de la thyroïde. La détection per-opératoire des métastases



ganglionnaires marquées à l' $^{125}\text{I}$  ou l' $^{131}\text{I}$  permet ici de repérer rapidement les localisations ectopiques et facilite l'abord chirurgical souvent délicat [24, 25]. Pour la chirurgie des adénomes parathyroïdiens marqués au MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , la technique offre au chirurgien la possibilité d'effectuer une exploration unilatérale du cou et de réduire les complications rencontrées pour des lésions situées dans le médiastin [26-29]. L'apport du radio-guidage pour le traitement chirurgical s'applique également aux tumeurs neuroendocrines marquées au mIBG ( $^{123}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$ ) telles que le phéochromocytome et le neuroblastome. Cette dernière pathologie touche essentiellement les enfants de 0 à 4 ans dont l'approche thérapeutique associée est la radiothérapie suivie d'une chirurgie d'exérèse puis d'une chimiothérapie. Dans ce contexte, la détection isotopique des lésions permet d'améliorer la délimitation délicate des tissus néoplasiques et d'accéder à la localisation de petites lésions résiduelles. L'efficacité de la technique permet de réduire le temps de l'intervention et donc de l'anesthésie associée qui doit être la plus courte possible. La chirurgie des cancers médullaires de la thyroïde est également abordée par radio-guidage avec du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (V)-DMSA [30, 31], qui parvient à détecter 30% de lésions supplémentaires par rapport à une démarche traditionnelle sans radio-guidage [32].

• La chirurgie radio-immuno-guidée à visée curative

L'utilisation des anticorps monoclonaux anti-ACE -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et anti-TAG 72-  $^{125}\text{I}$  a élargi le potentiel de la détection isotopique per-opératoire. La spécificité de ces traceurs permet au chirurgien de définir précisément les limites des tumeurs mais également de détecter des métastases et des ganglions envahis mais occultés lors du bilan diagnostique. La chirurgie radio-immuno-guidée est actuellement en cours d'évaluation et est principalement limitée aux cancers médullaires de la thyroïde et aux cancers colorectaux [26, 30, 33].

• La chirurgie radio -guidée à visée diagnostique

La détection per-opératoire des lésions radio-marquées est également étendue à la chirurgie à visée diagnostique dite de biopsie – exérèse. La première application concerne le prélèvement chirurgical du ganglion sentinelle, couramment pratiqué pour établir l'extension tumorale des mélanomes malins et des cancers du sein. Cette procédure, retenue pour l'évaluation clinique de l'imageur POCL, sera détaillée dans le chapitre III.

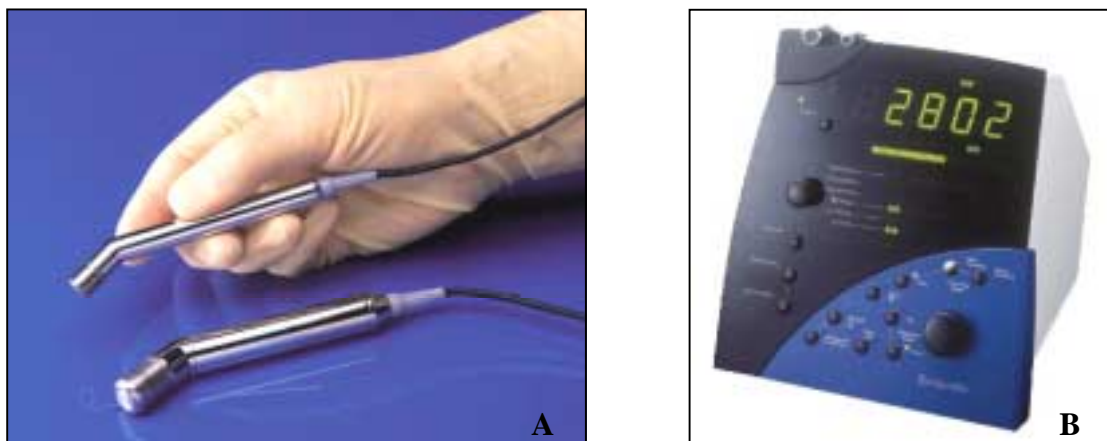
La seconde application est récente et concerne la détection des lésions mammaires non-palpables. Suite aux campagnes de dépistages du cancer du sein dans les pays occidentaux, la détection de lésions suspectes inférieures au centimètre est de plus en plus fréquente. La difficulté de leur biopsie (nécessaire pour établir l'éventuelle malignité) réside dans leur petite dimension qui impose un repérage pré-opératoire spécifique. L'une des techniques les plus couramment utilisées est celle du « harpon » qui consiste à placer une aiguille au centre de la lésion sous contrôle stéréotaxique (via une mammographie ou une échographie). Le geste chirurgical est alors réalisé en direction de la tête du harpon et l'exérèse des tissus est pratiquée en périphérie de celle-ci. En raison d'une possible mobilité du harpon, responsable de certains échecs, une équipe italienne a proposé une procédure de radio-guidage. Elle est basée sur l'injection au centre de la lésion (également sous contrôle stéréotaxique) de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  d'albumine colloïdale qui a pour seule particularité de diffuser de façon concentrique dans les tissus (particules de 50 à 150  $\mu\text{m}$  de diamètre). Ainsi, lors de la détection per-opératoire, le chirurgien peut être guidé vers la lésion par un compteur de radioactivité afin de prélever pour analyse tout tissu radioactif. Le contrôle du geste opératoire est confirmé dans un second temps par une radiographie post-opératoire [34, 35]. Cette

technique ne concerne évidemment pas les lésions multicentriques ou présentant des microcalcifications.

Le traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage couvre donc un large domaine d'utilisation. Toutefois, la généralisation de cette pratique implique le développement conjoint de nouveaux radiopharmaceutiques et d'une instrumentation dédiée. Nous allons à présent détailler le principe de fonctionnement et les caractéristiques des deux familles de détecteurs per-opératoires : les compteurs de radioactivité et les radio-imageurs.

## 2.2 Les compteurs de radioactivité mono-pixel

Les compteurs de radioactivité sont des sondes mono-pixel dont les dimensions externes varient de 10 à 20 cm de long et de 1 à 2 cm de diamètre. Capables de fonctionner au contact et dans le foyer opératoire, ils permettent à la fois une identification précise des lésions radio-marquées et un contrôle en temps réel de la qualité du geste opératoire. Nous allons présenter dans cette partie leurs performances et leurs limites de détection.



**Figure I.4** : A) Sonde mono-pixel CsI(Tl) (en bas) et CdTe (en haut) ; B) module électronique qui regroupe les alimentations, les circuits électroniques (pour le traitement et l'analyse des signaux) et intègre un afficheur digital du taux de comptage.

### 2.2.1 Le principe de fonctionnement

Les sondes mono-pixel sont constituées d'un système de détection  $\gamma$  associé à une électronique de traitement du signal (cf. figure I.4). Un dispositif de collimation peut également être utilisé lorsque le bruit de fond entourant la région d'intérêt est trop important. Son rôle est de limiter le champ de vue de la sonde afin de réduire la détection des événements non spécifiques provenant de sites de fixation naturelle du traceur situés hors de la zone explorée. Lorsqu'une particule  $\gamma$  interagit dans le détecteur, son dépôt d'énergie est converti en une impulsion électrique qui est acheminée jusqu'à une chaîne d'analyse constituée d'un préamplificateur, d'un amplificateur et d'un discriminateur en énergie. Le nombre d'événements détectés par unité de temps est alors affiché et traduit en modulation sonore, ce qui permet au chirurgien d'être guidé en temps réel sans quitter des yeux le foyer opératoire (cf. figure

I.4). La localisation des sites fixants et donc probablement pathologiques s'effectue en explorant minutieusement le foyer opératoire.

Les sondes mono-pixel sont élaborées autour de deux modalités de détection différentes : les détecteurs traditionnels à scintillation et ceux basés sur la mise en œuvre de semi-conducteurs. De manière générale, les sondes à scintillation offrent une bonne efficacité de détection avec, en contre partie, une mauvaise résolution énergétique et des dimensions externes plus importantes. A l'inverse, les compteurs basés sur les semi-conducteurs sont compacts et présentent une excellente résolution énergétique, mais avec une efficacité de détection réduite pour les radio-isotopes  $\gamma$  de moyenne énergie. Le choix entre l'une ou l'autre modalité de détection est donc dicté par l'application chirurgicale considérée. Les principales caractéristiques des sondes mono-pixel actuellement commercialisées sont résumées dans la table I.3.

Caractéristiques	NaI(Tl)	CsI(Tl)	CdTe	CdZnTe
<b>Epaisseur (mm)</b>	10	10	2	2
<b>Z</b>	11 - 53	55 - 53	48 - 52	48 - 30 - 52
<b><math>\text{g.cm}^{-3}</math></b>	3,67	4,51	6,06	5,78
<b>Energie de création de paire à 300K (en eV)</b>	—	—	4,43	4,63
<b>Dispositif de lecture</b>	PM + guide de lumière	Photodiode PIN	-	-
<b>Efficacité photoélectrique à 140 keV (%)</b>	100	100	60	50
<b>Résolution énergétique à 140 keV (%)</b>	20	16	5	10
<b>Domaine énergétique</b>	80 - 500 keV	120 - 1000 keV	20 - 200 keV	0 - 180 keV

**Table I.3** : Principales caractéristiques et performances des sondes mono-pixel  $\gamma$  actuellement commercialisées. Les résolutions énergétiques et les efficacités de détection sont tirées de la littérature [36] [37].

#### a) Sondes mono-pixel à scintillation

Les détecteurs mono-pixel basés sur la scintillation utilisent généralement le NaI(Tl) ou le CsI(Tl). Dans le cas des sondes NaI(Tl), le cristal est associé à un photomultiplicateur (PM) par un guide de lumière. En raison de l'encombrement des PM, ces sondes sont assez volumineuses, avec un diamètre extérieure de 20 à 25 mm. Le scintillateur CsI(Tl) présente l'avantage d'avoir un spectre d'émission particulièrement bien adapté à la sensibilité des photodiodes silicium PIN (efficacité quantique de la photodiode de 69 % contre 49 % avec du NaI(Tl)). L'intérêt d'un tel dispositif photosensible est de réduire les dimensions extérieures de la sonde à un diamètre de 15 mm. En l'absence de gain interne, ces photodiodes nécessitent cependant un dépôt d'énergie plus élevé pour

fournir un signal analysable. Ainsi, les sondes CsI(Tl) sont généralement employées pour la détection des  $\gamma$  d'énergie supérieure à 100 keV.

Les scintillateurs utilisés ont traditionnellement des épaisseurs de 1 cm, ce qui leur permet d'atteindre une efficacité au contact proche de 100 % et une résolution énergétique comprise entre 16 et 25 % à 140 keV [37].

*b) Sondes mono-pixel à semi-conducteur*

Le CdTe et le CdZnTe (ou CZT) sont actuellement les seuls semi-conducteurs avec un numéro atomique élevé, capables de fonctionner à température ambiante et donc d'être utilisés pour réaliser un système de détection per-opératoire. Ces semi-conducteurs offrent de bonnes performances en terme de résolution énergétique et d'efficacité d'absorption. Cependant, pour limiter le phénomène de recombinaison des charges<sup>1</sup>, ils doivent être conditionnés sous des épaisseurs ne dépassant pas 2 à 3 mm. Dans ces conditions, la faible efficacité d'absorption alors obtenue restreint leur utilisation aux rayonnements de moyenne énergie (inférieure à 140 keV). Ces sondes offrent des résolutions énergétiques de l'ordre de 5% avec une efficacité au contact variant de 50 à 60 % à 140 keV.

*c) Sondes mono-pixel  $\beta^+$*

L'impact des radiopharmaceutiques émetteurs  $\beta^+$  pour le diagnostic du cancer (et plus particulièrement celui du FDG-<sup>18</sup>F) motive depuis plusieurs années leur utilisation pour la chirurgie radio-guidée. Cependant, le développement de la méthode est principalement limité par l'importante pénétration des  $\gamma$  de 511 keV dans les tissus. L'approche instrumentale actuellement proposée consiste à détecter les positrons en s'affranchissant du bruit de fond  $\gamma$  par une correction différentielle [38, 39]. Pour cela, les sondes développées mettent en œuvre deux détecteurs de même nature (scintillateur plastique ou silicium<sup>2</sup>) disposés de façon concentriques (ou simplement accolés), dont l'un est protégé contre les radiations  $\beta$ . De cette façon, l'activité  $\gamma$  qui correspond aux événements ayant interagi dans les deux détecteurs, peut être soustraite de l'activité totale détectée afin d'obtenir le taux de comptage correspondant aux positrons. A ce jour, ces sondes mono-pixel  $\beta^+$  n'ont pas encore franchi les portes du bloc opératoire.

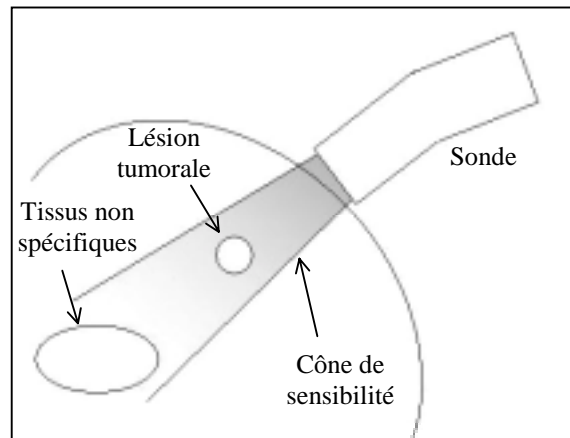
### **2.2.2 Limites de détection des sondes mono-pixel**

En plus de leur maniabilité et de leur simplicité d'utilisation, les sondes mono-pixel  $\gamma$  disposent d'une excellente résolution énergétique nécessaire pour une discrimination efficace contre les rayonnements non spécifiques de la lésion tumorale. Cependant, leur efficacité de détection et leur sélectivité spatiale peuvent devenir, selon les situations cliniques, des paramètres critiques pour la détection des lésions radio-marquées. Ces limites vont être à présent détaillées et discutées.

---

<sup>1</sup> Ce phénomène entraîne une fraction importante de charges non collectées lorsque l'épaisseur du semi-conducteur augmente ce qui dégrade la résolution énergétique du détecteur.

<sup>2</sup> Ces matériaux présentent un faible numéro atomique favorisant la détection des positrons et minimisant la détection des  $\gamma$ .



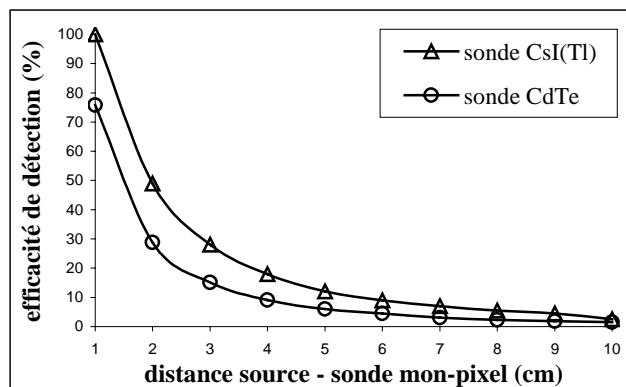
**Figure I.5 :** Représentation schématique qui montre comment le volume de détection de la sonde peut intégrer l'activité non spécifique d'un site de fixation naturelle et gêner la détection des lésions tumorales.

La sélectivité spatiale d'une sonde est définie par son champ de vue, c'est à dire l'angle solide sous lequel est perçue la région d'intérêt. Ce volume de détection assimilable à un cône est limité d'une part latéralement, par les dimensions du détecteur et par la géométrie du collimateur et d'autre part en profondeur par le parcours des  $\gamma$ . Cette caractéristique propre aux compteurs de radioactivité, implique alors l'intégration dans un large volume de tous les événements y compris ceux issus des régions plus profondes d'accumulation non-spécifique du radiotracer (cf. figure I.5). Comme nous l'avons précédemment indiqué, l'utilisation d'un collimateur tend à réduire la contribution de ces radiations non spécifiques, mais il ne peut bien évidemment pas les éliminer. Si le changement d'orientation de la sonde (selon les sites de fixation naturelle du radiopharmaceutique) permet, dans la majorité des cas, d'assurer une localisation précise de la lésion tumorale, il apparaît néanmoins certains échecs de détection. Par exemple, dans le cadre des tumeurs gastro-entéro-pancréatiques d'origine endocrine, la détection per-opératoire exploite un analogue de la somatostatine (l'octréotide marquée à l'iode 123) dont la biodistribution est en grande partie hépatique voire splénique et rénale [25]. L'exploration isotopique abdominale est alors limitée par la présence d'un bruit de fond important qui, intégré dans le volume de détection, peut masquer la variation du taux de comptage due à la présence d'une métastase faiblement radioactive. Pour renforcer le rapport signal sur bruit et améliorer la sélectivité spatiale, l'équipe de Dusi et al [40, 41] a développé un compteur de radioactivité élaboré autour de quatre pixels de CdTe. Cette sonde multi-pixels permet alors de localiser les lésions tumorales via une variation bidimensionnelle du taux de comptage et de s'affranchir du bruit de fond en soustrayant les activités mesurées sur chacun des pixels.

Comme pour tout système de radio-détection, les compteurs de radioactivité mono-pixel ont une efficacité de détection qui résulte de deux composantes : l'efficacité intrinsèque qui dépend de la section efficace d'absorption du détecteur utilisé, et l'efficacité géométrique. Cette dernière est directement liée à la surface du détecteur et à la géométrie du collimateur. Sa variation est inversement proportionnelle à la distance au carré entre la sonde et le site radioactif. L'efficacité géométrique est la composante dominante de l'efficacité de détection d'un compteur de radioactivité et peut donc devenir rapidement insuffisante lorsqu'il s'agit de localiser une lésion en profondeur<sup>1</sup> (cf. figure I.6). Cette situation clinique est rencontrée, par exemple, dans le cadre de la détection du ganglion sentinelle drainant les cancers du sein. Pour limiter cet effet, une équipe a étudié l'apport d'un collimateur à sept trous parallèles [42].

<sup>1</sup> Cet aspect sera détaillé dans le chapitre 3.

Cette approche a pour conséquence de renforcer la sélectivité spatiale et d'atténuer la variation de l'efficacité en fonction de la distance, mais au détriment d'une sensibilité au contact fortement réduite.



**Figure I.6 :** Efficacité de détection des sondes mono-pixel CdTe et CsI(Tl) en fonction de leur distance dans l'air avec la source de  $^{57}\text{Co}$  (122 keV). Les valeurs sont référencées par rapport à celle obtenues avec la sonde CsI(Tl) à 1 cm (3.3cps/kBq). Ces mesures sont tirées de la littérature [43].

Les limites de détection des sondes mono-pixel apparaissent donc en présence d'un important bruit de fond et (ou) lorsque les lésions sont situées profondément dans les tissus. C'est dans ce contexte qu'apparaît l'intérêt de l'imagerie per-opératoire qui, en accédant à la cartographie planaire de la radioactivité, permet de différencier les lésions radio-marquées des régions d'accumulation non spécifiques du traceur.

### 2.3 Les systèmes de radio-imagerie per-opératoire : Etat de l'art

Comme pour les gamma-caméras cliniques, les dispositifs miniaturisés d'imagerie planaire sont constitués d'un collimateur couplé à un système à localisation  $\gamma$ . Leurs développements ont cependant longtemps été freinés par les dimensions encombrantes des photodétecteurs disponibles.

En plus de leur compacité et de leur poids assurant la bonne maniabilité de l'appareil, les systèmes de radio-imagerie per-opératoire doivent répondre à plusieurs critères de détection imposés par les conditions du radio-guidage. D'une part, l'efficacité de détection doit être optimisée en vue d'obtenir des temps de prise d'image aussi brefs que possible pour ne pas retarder l'intervention chirurgicale. D'autre part, la résolution énergétique doit être renforcée pour réduire les effets de diffusion par les tissus environnants, d'autant que les dimensions extérieures de ces imageurs per-opératoires ne permettent généralement pas, contrairement aux sondes mono-pixel, d'être positionnés au contact des lésions tumorales radio-marquées. Enfin, d'autres paramètres comme la résolution spatiale, la distorsion d'image et la surface d'analyse sensible doivent également être pris en compte.

Actuellement, le développement des systèmes d'imagerie miniaturisés couvre un large domaine d'application (scintimammographie, cardiologie, ...). Dans cette partie, nous nous limiterons exclusivement à la présentation des imageurs dédiés à la détection per-opératoire qui sont en cours d'évaluation clinique ou qui le seront prochainement. Parmi eux, nous retrouvons les deux familles de détecteurs précédemment exposées pour les sondes mono-pixel : les détecteurs à scintillation et les semi-conducteurs.

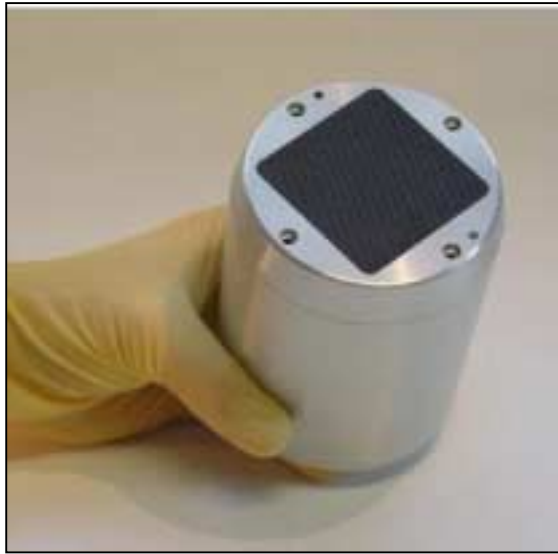
### 2.3.1 Les systèmes de détection à semi-conducteur

De la même manière que pour les sondes mono-pixel, les systèmes d'imagerie basés sur les semi-conducteurs sont élaborés autour du CdTe et du CdZnTe. Ceux-ci sont conditionnés sous forme de matrices pixélisées où chaque détecteur élémentaire est associé à une voie électronique indépendante. La résolution spatiale de ce type de caméra est alors définie par la taille des pixels. Pour obtenir des imageurs de haute résolution avec une grande surface d'analyse, il est alors nécessaire d'assembler un grand nombre de pixels et de les associer à autant de voies électroniques. Le développement récent de chaînes de lectures miniaturisées permet aujourd'hui d'utiliser cette technique pour des imageurs per-opératoires tout en conservant un encombrement réduit. Ces imageurs offrent, comme pour les sondes mono-pixel à semi-conducteur, une excellente résolution énergétique. Leur utilisation reste toutefois limitée à la détection de rayonnements  $\gamma$  de moyenne énergie en raison des faibles épaisseurs des pixels utilisées pour éviter les effets de recombinaison des charges. La résolution spatiale intrinsèque de ces imageurs est également limitée par une taille minimale des pixels. En effet, lorsqu'une particule  $\gamma$  interagit dans une matrice de semi-conducteur, les particules secondaires provenant de la diffusion Compton et de l'émission des X de fluorescence peuvent s'échapper du pixel dans lequel a eu lieu l'interaction initiale si le volume élémentaire du détecteur est trop petit. Ce phénomène implique alors une perte dans le dépôt d'énergie de la particule incidente et par conséquent une perte d'efficacité dans le pic photoélectrique. Actuellement, la taille des pixels et donc la résolution spatiale est limitée à environ 2 mm.

La technologie utilisant les semi-conducteurs a longtemps été peu accessible de par son coût élevé, son électronique encombrante et la difficulté d'obtenir des pixels de caractéristiques homogènes. Les progrès technologiques récemment réalisés et énoncés plus haut ont toutefois permis l'apparition de deux gamma-caméras per-opératoires en cours de commercialisation : l'une est élaborée autour du CdTe et l'autre basée sur le CZT (figures I.7 et I.8). Dans le premier cas, la société Eurorad propose une caméra avec un champ de vue de  $4.9 \times 4.9 \text{ cm}^2$ . Ce prototype baptisé Minicam est basé sur une matrice de  $16 \times 16$  pixels de  $2.83 \times 2.83 \times 2 \text{ mm}^3$ . Le collimateur en tungstène est de 15 mm d'épaisseur avec des septa de 0.3 mm et des trous adaptés à la taille des pixels. Cet imageur possède une résolution énergétique de 14% à 140keV et une efficacité de détection de 200cps/MBq. Sa résolution spatiale à 1 cm est de 4 mm (et 6 mm si la source est face à la jonction entre deux pixels) [44]. Les dimensions extérieures de la caméra sont de 9.5 cm de diamètre et de 15 cm de haut avec un poids total de 2 kg. En vue d'optimiser la sensibilité du dispositif, un second prototype est en cours de développement avec des pixels plus épais ( $15 \times 15$  éléments de  $3.0 \times 3.0 \times 5 \text{ mm}^3$ ). Cette  $\gamma$  caméra est actuellement utilisée avec un bras mécanique pour des scintigraphies pré-opératoires (adénomes parathyroïdiens, ganglion sentinelle pour le cancer du sein et lésions osseuses), mais n'a pas encore été introduite en bloc opératoire.

La seconde caméra conçue par ANZAI repose également sur une matrice de 256 éléments de  $2 \times 2 \text{ mm}^3$  permettant d'accéder à une surface d'analyse de  $3.2 \times 3.2 \text{ cm}^2$ . Cette caméra a la particularité d'utiliser un collimateur à masque codé, c'est à dire composé de plusieurs trous sténopés. On obtient ainsi autant d'images superposées de la source qu'il y a de trous. Cette méthode offre l'avantage d'accéder à une grande sensibilité, mais en contrepartie, impose un traitement informatique délicat pour décoder l'image brute. Deux collimateurs ont été ainsi développés : l'un de haute sensibilité avec 476 cps/MBq, et l'autre de haute résolution avec une efficacité de 184 cps/MBq (les caractéristiques géométriques des collimateurs ne sont pas communiquées). La caméra dispose d'une résolution en énergie de 5.7 % à 140 keV et d'une résolution spatiale de 2.2 mm au contact pour la version haute résolution et de 2.9 mm pour la version haute sensibilité. Son poids total est de 800g sans la collimation.

L'imageur est en cours d'évaluation et a permis de réaliser le taux de comptage de quelques pièces chirurgicales extraites dans le cadre du protocole du ganglion sentinelle. Il a également été utilisé pour des scintigraphies pré-opératoires de la thyroïde.



**Figure I.7 :** la  $\gamma$  caméra Minicam développée par Eurorad



**Figure I.8 :** La  $\gamma$  caméra eZ-SCOPE réalisée par ANZAI

### 2.3.2 Les systèmes de détection à scintillation

Comme pour les gamma-caméras cliniques, les imageurs per-opératoires à scintillation sont constitués d'un collimateur couplé à un système de localisation  $\gamma$ , lui-même composé d'un scintillateur et d'un système de photodétection. Ainsi, les performances des caméras à scintillation dépendent à la fois de la géométrie du collimateur, du choix du scintillateur et du système de photodétection utilisé. Dans ce contexte, nous rappellerons dans un premier temps les différentes configurations possibles du scintillateur, puis nous présenterons dans un second temps les  $\gamma$  caméras miniaturisées selon le type de photodétecteur employé.

#### a) *Scintillateurs monoblocs et pixelisés*

Lorsqu'une particule interagit dans un scintillateur, son énergie est localement convertie en un spot lumineux qui est collecté sur la fenêtre d'entrée du photodétecteur. L'efficacité d'une gamma-caméra à scintillation est alors directement liée à l'efficacité d'absorption du cristal (à une énergie donnée) et à son épaisseur. Ainsi, pour obtenir une efficacité optimale à 140 keV, les cristaux traditionnellement utilisés (comme le NaI(Tl), le CsI(Na) ou le YAP) sont conditionnés sous une épaisseur de 3 à 4 mm.

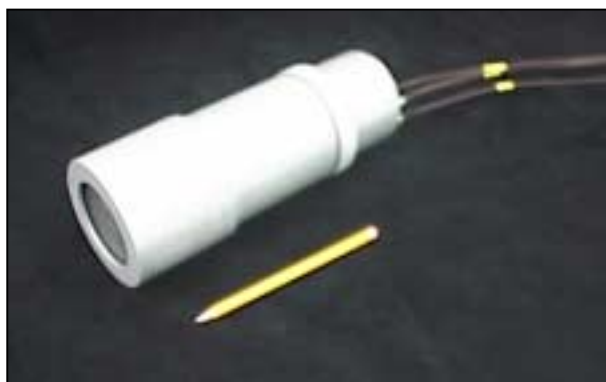
Les scintillateurs pixelisés offrent deux avantages par rapport aux cristaux continus. Tout d'abord, les pixels confinent les photons de scintillation ce qui permet d'améliorer la résolution spatiale lorsque la méthode de localisation repose sur un barycentrage. De plus, leurs propriétés de transmission de la lumière sont approximativement identiques pour tous les pixels et contribuent alors à réduire le phénomène de distorsion spatiale, provoqué principalement par les effets de bord dans les scintillateurs continus. Cependant, la pixélisation des cristaux a pour conséquence directe de diminuer la sensibilité de détection avec une inhomogénéité au niveau des interstices et de détériorer également la résolution



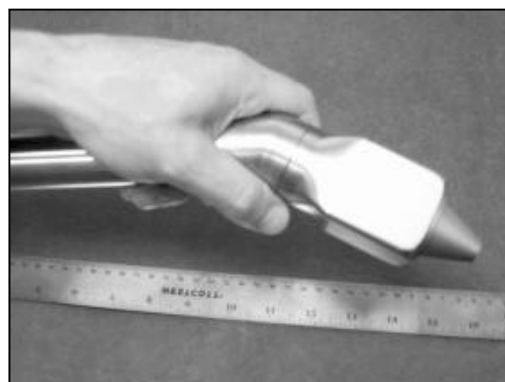
énergétique avec une perte de lumière liée aux multiples réflexions dans un pixel. Ces effets sont d'autant plus accentués lorsqu'une haute résolution spatiale est souhaitée, puisqu'elle impose alors des petites tailles de pixels. Enfin, les images obtenues par ce type de détecteur nécessitent un traitement informatique (interpolation linéaire, sous-échantillonnage, ...) pour limiter les artefacts de la pixélisation.

#### b) *Photomultiplicateur à localisation*

Le photodétecteur le plus utilisé pour la réalisation de gamma-caméra compacte est le tube photomultiplicateur à localisation (PSPMT<sup>1</sup>). Ce détecteur cumule les caractéristiques et les performances des PM conventionnels à celles d'un imageur de grande surface d'analyse. Son principe de fonctionnement repose sur la mise en œuvre d'une dizaine d'étages de dynodes qui amplifient l'impulsion électrique tout en conservant l'information spatiale. La gerbe d'électrons secondaires alors récupérée sur la dernière dynode est récoltée sur une anode dont la géométrie généralement en treillis permet de fournir par barycentrage les coordonnées de la particule incidente. Ce type de photodétecteur ne nécessite que quatre voies de lecture électronique, garantissant ainsi une grande simplicité de mise en œuvre.



**Figure 1.9** : la  $\gamma$  caméra développée par l'équipe de Porras



**Figure I.10** : la  $\gamma$  caméra HHC

L'équipe de Porras [45] propose actuellement une  $\gamma$  caméra élaborée autour d'un PSPMT de 5 cm de diamètre couplé à un scintillateur CsI(Na) continu de 4 mm d'épaisseur. A 140 keV, la résolution spatiale intrinsèque est de 2.2 mm et la résolution énergétique varie de 12.8% à 15%. Equipé d'un collimateur en plomb de 35 mm d'épaisseur avec des trous hexagonaux de 1.2 mm de diamètre (septa 0.2 mm), la résolution spatiale est de 3.2 mm au contact, avec une efficacité de 47 cps/MBq. La gamma-caméra ainsi proposée a des dimensions externes, principalement imposées par l'encombrement des PSPMTs, de 9.5cm de diamètre et de 24 cm de long et un poids total de 3kg (cf. figure I.9). Elle va être prochainement évaluée en bloc opératoire.

De façon générale, les PSPMTs disposent d'une réponse spatiale non uniforme sur une large surface d'analyse due à la dispersion du nuage électronique qui entraîne une distorsion spatiale de l'image. Cet effet peut être néanmoins réduit par des méthodes de reconstruction comme l'estimation de la position par le maximum de vraisemblance. Pour limiter ces effets de non linéarité, l'utilisation des

<sup>1</sup> Position Sensitive Photo-Multiplier

scintillateurs pixélisés peut être également envisagée puisqu'elle tend à réduire la dispersion du nuage électronique en concentrant la lumière sur une petite zone. C'est sur ce principe qu'est basée la caméra HHC<sup>1</sup> développée par MacDonald et commercialisée par Gamma Medica Inc (cf. figure I.10). Elle met en œuvre un PSPMT de  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ , associé à une matrice de CsI(Na) de  $16 \times 16$  pixels (taille élémentaire  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ ). La résolution énergétique obtenue sur l'ensemble des 256 cristaux est de 26% à 140 keV. Cette caméra utilise un collimateur à trou sténopé ou pinhole de 3mm d'ouverture et de 36 mm de haut ( $42^\circ$  d'angle d'ouverture) qui permet d'augmenter le champ de vue de la caméra en fonction de sa distance avec la source. Cette collimation conduit à une efficacité de 600 cps/MBq à 1 cm de l'ouverture avec une résolution spatiale de 3.1 cm. Cette caméra est actuellement en cours d'évaluation clinique à travers le protocole du ganglion sentinelle dans le cadre du cancer du sein.

Une alternative instrumentale aux deux précédents imageurs a été développée par l'équipe de Pani [46, 47]. Elle concilie compacité et grande surface d'analyse de  $5.6 \times 5.6 \text{ cm}^2$  en associant une matrice de  $2 \times 2$  PSPMT de petites tailles ( $2.2 \times 2.2 \text{ cm}^2$  de surface active). Cette approche permet, à surface d'analyse équivalente, de réduire considérablement le poids et l'encombrement du dispositif tout en conservant une haute résolution spatiale et une bonne linéarité spatiale. La position de la particule incidente est obtenue par barycentrage entre les huit voies X et Y. Les gains des PSPMTs n'étant pas identiques, une calibration est alors nécessaire pour éviter une non uniformité supplémentaire. Actuellement en cours de caractérisation, cette caméra met en œuvre une matrice de CsI(Tl) de  $5 \times 5$  pixels de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  et dispose d'un collimateur à réseau hexagonal de 1.3 mm de diamètre, de 35 mm d'épaisseur et 0.2 mm de septa. Cette configuration procure à 140 keV une efficacité de détection de 67 cps/MBq avec une résolution spatiale de 2 mm et une résolution énergétique variant de 20 à 27 % suivant les zones actives ou mortes de la matrice de PSPMTs.

### c) *Photomultiplicateur multi-anode*

Une alternative au tube photomultiplicateur à localisation est le photomultiplicateur multi-anode (PMMA), constitué en général d'une matrice de  $8 \times 8$  photomultiplicateurs indépendants. La localisation se fait également sur le principe de barycentrage par division de charge. Si ce type de photodétecteur présente l'avantage d'être compact, il présente néanmoins une non-uniformité de la réponse des anodes et procure une diaphonie entre les voies qui affecte le calcul de la position du barycentrage.

L'équipe de Hoffman a proposé de coupler un scintillateur avec un PMMA par l'intermédiaire d'un réseau de fibres optiques. Ce dispositif permet de placer le PMMA à 2 ou 3 mètres du scintillateur afin d'obtenir un imageur très compact avec un champ de vue réduit de  $1.2 \text{ cm}^2$ . A partir de ce dispositif, Hoffman et al proposent actuellement deux approches de détection. La première consiste à utiliser un scintillateur continu  $\text{CaF}_2(\text{Eu})$  pour la localisation des positrons ou un scintillateur pixélisé de CsI(Tl) pour la détection des gamma. Les résolutions spatiales sont alors respectivement de 0.6 mm et de 1.4 mm. La perte de lumière dans les fibres optique engendre une dégradation de la résolution énergétique qui atteint les 57% [48, 49]. La seconde approche consiste à intercaler entre le cristal  $\text{CaF}_2(\text{Eu})$  et les fibres un scintillateur GSO pixélisé. L'enjeu est ici de renforcer le rapport signal sur bruit pour l'imagerie  $\beta^+$  via une détection en coïncidence du positron et du  $\gamma$  de 511keV (dans une fenêtre temporelle inférieure à 100ns), ce qui permet ainsi de s'affranchir du bruit de fond  $\gamma$  [50]. Ce dispositif n'en est qu'au stade du développement.

---

<sup>1</sup> Hand Held  $\gamma$  Camera

d) *Photodiode à localisation intensifiée*

Comme nous l'avons décrit avec les sondes CsI(Tl), il est possible d'associer un scintillateur à une photodiode, mais au détriment de l'efficacité de détection pour des  $\gamma$  inférieurs à 100 keV. Dans le contexte de l'imagerie, il est possible d'introduire un étage supplémentaire pour amplifier la brillance du spot lumineux issu du scintillateur avant de l'acheminer vers la photodiode. Ce principe a été exploité par le groupe Interfaces Physique Biologie qui a entrepris le développement d'un prototype d'imageur gamma per-opératoire appelé POCI pour Per-Operative Compact Imager (cf. figure I.11) [51;52]. Son principe de fonctionnement repose sur l'utilisation d'un tube intensificateur d'image couplé à une photodiode silicium à localisation bidimensionnelle qui ne nécessite que quatre voies électroniques de lecture. Cet ensemble est associé à une tête de détection gamma, intégrant un collimateur à trous parallèles et un scintillateur CsI(Na). Les performances de la caméra POCI dans sa configuration haute sensibilité sont, à 140 keV, de 1.9 mm pour la résolution spatiale au contact, de 32 % pour la résolution énergétique et de 170 cps/MBq pour l'efficacité de détection. Ce système de détection a des dimensions externes réduites (8 cm de diamètre et 8.5 cm de long) pour un poids total de 2kg et offre un champ de détection de 25 mm de diamètre. Une première étude clinique incluant 8 cas patients dans le cadre du protocole d'étude du ganglion sentinelle pour des patients présentant un cancer du sein ou un mélanome malin a conduit le groupe Interface Physique Biologie au développement d'une nouvelle version de l'imageur POCI à grande surface d'analyse.



**Figure I.11** : la première version de la caméra POCI

Il existe donc à ce jour sept gamma-caméras dédiées à l'assistance au traitement chirurgical du cancer dont seulement trois ont déjà été introduites en bloc opératoire (ANZAI, HHC et POCI). Les performances de chacun de ces détecteurs sont résumées dans le tableau I.4. Nous avons également fait figurer le champ de vue, les dimensions externes et le poids des caméras per-opératoires. De manière générale, les gamma-caméras per-opératoires disposent d'une résolution spatiale comprise entre 2 et 3 mm avec des résolutions énergétiques et des efficacités de détection variant en fonction de la technologie employée et de la géométrie des collimateurs utilisés. Celles basées sur les semi-conducteurs offrent d'excellentes performances de détection en terme d'efficacité de détection et de résolution énergétique à 140 keV, mais en contre partie ont des dimensions externes importantes, avec une hauteur minimale pour la caméra Minicam de 15 cm. Les caméras élaborées autour de PSPMTs ont de bonnes résolutions énergétiques (inférieures à 27%) mais deviennent rapidement lourdes (supérieures

à 3 kg) et encombrantes à grande surface d'analyse. La caméra POCI conçue autour d'une photodiode à localisation intensifiée offre, en plus de bonnes performances de détection, un bon compromis entre compacité et surface d'analyse. Par ailleurs, deux familles de gamma-caméra per-opératoire peuvent être distinguées : celles à grandes surfaces d'analyse et celles avec un champ de vue de 1 cm<sup>2</sup> leur assurant ainsi une bonne maniabilité. Le choix de ce paramètre résulte bien évidemment d'un compromis entre compacité et rapidité d'exploration du foyer opératoire. Dans le cadre du développement de la seconde version de l'imageur POCI, nous avons choisi de privilégier la surface d'analyse.

Imageur	Résolution spatiale (mm)	Résolution énergétique (%)	Efficacité (cps/MBq)	Champ de vue (cm <sup>2</sup> )	Dimensions externes (cm)	Poids (kg)
<b>Minicam</b>	3	14	200	24	φ=9.5 H=15	2
<b>Anzai</b>	2.9	5,7	476	10	L=6 H=22	1
<b>Porras</b>	3,2	12,8 à 15	47	20	φ=9.5 H=24	3
<b>HHC*</b>	3,1	26	600	1	L=5 H=15	1
<b>Pani</b>	2	20 à 27	67	31	-	3,6
<b>Tornay</b>	1,4	57	-	1	-	-
<b>POCI</b>	1,9	32	170	5	φ=8 H=8.5	2

**Table I.4 :** Récapitulatif des performances des imageurs per-opératoires à 140 keV . φ : diamètre L : largeur H : hauteur  
 \*les performances de la caméra HHC en terme de résolution spatiale et d'efficacité de détection ont été mesurées à 1 cm du collimateur.

### 3 Conclusion

L'apparition de nouveaux agents radiopharmaceutiques permet aujourd'hui à la détection isotopique de prendre une place de plus en plus importante dans l'élaboration du diagnostic des pathologies cancéreuses. Etendue au domaine thérapeutique, cette méthode offre au chirurgien un outil supplémentaire pour discriminer les tissus sains des tissus tumoraux, lui permettant ainsi de s'assurer de l'ablation complète des lésions radio-marquées. Si la généralisation de la technique d'assistance au traitement chirurgical du cancer par radio-guidage requiert le développement de nouvelles molécules vectrices, elle nécessite également l'amélioration des méthodes de détection per-opératoire. C'est dans ce contexte que s'inscrit le développement des systèmes d'imagerie miniaturisés qui ont pour but de combler les limites de détection des sondes mono-pixel apparues dans certaines situations cliniques. A travers le développement d'un second prototype de l'imageur POCI, mon travail de thèse avait plus particulièrement comme objectif d'établir concrètement le rôle de l'imagerie per-opératoire.

## **Références bibliographiques**

- [1] Hamilton JG and Soley MH, "Studies in iodine metabolism by the use of new radioactive isotope of iodine.," *Am J Physiology*, vol. 127, pp. 557-572, 1939.
- [2] Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, and Omar YT, "Mechanism of thallium 201 up-take in tumors," *Eur J Nucl Med*, vol. 15, pp. 376-379, 1989.
- [3] Cutler SC, Lewis JS, and Anderson CJ, "Utilization of metabolic, transport and receptor-mediated processes to deliver agents for cancer diagnosis.," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 37, pp. 189-211, 1999.
- [4] Moretti JL, Duran Cordobes M, Starzec A, de Beco V, Vergote J, Benazzouz F, Boissier B, Cohen H, and al, "Involvement of glutathione in loss of technetium-99m-MIBI accumulation related to membrane MDR protein expression in tumor cells.," *J Nucl Med*, vol. 39, pp. 1214-18, 1998.
- [5] Troncone L, Rufini V, Montemaggi P, Danza FM, Lasorella A, and Mastrangelo R, "The diagnostic and therapeutic utility of radio-iodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG) - 5 years of experience," *Eur J Nucl Med*, vol. 16, pp. 325-335, 1990.
- [6] Kwekkeboom D, Krenning EP, and de Jong M, "Peptide receptor imaging and therapy," *J Nucl Med*, vol. 41, pp. 1704-13, 2000.
- [7] Warburg O, "The metabolism of tumours," *London, Constable*, 1930.
- [8] Warburg O, "On the origin of cancer cells," *Science*, vol. 123, pp. 309-314, 1956.
- [9] Delbeke D, "Oncological applications of FDG PET imaging : brain tuors, colorectal cancer lymphoma and melanoma.," *J Nucl Med*, vol. 40, pp. 591-603, 1999.
- [10] Shields A., "The role of PET imaging in clinical oncology. A current status report," *Nucl Med Annu*, pp. 129-67, 1995.
- [11] Vuillez JP, "Biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positrons utilisés en cancérologie.," *Acomen*, vol. 4, pp. 4-26, 1999.
- [12] Kole AC, Pruim J, Nieweg OE, and al, "PET with L-[1-Carbon-11]-tyrosine to visualize tumors and measure protein synthesis rates.," *J Nucl Med*, vol. 38, pp. 191-195, 1997.
- [13] Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries E.GE, Langen KJ, and Piers DA, "Radiolabeled Amino Acids : basic aspects and clinical applications in oncology," *J Nucl Med*, vol. 42, pp. 432-445, 2001.
- [14] Pauleit D, Langen FJ, Floeth F, Sabel M, Felsberg J, Reifenberger G, and al, "Improved delineation of tumor tissue using FET PET campared MRI in cerebral gliomas ?," *Annual congress of European Association of Nuclear Medicine , Abstract N°126*, 2002.
- [15] Khaw BA, "Antibodies as delivery systems for diagnostic functions," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 37, pp. 63-80, 1999.
- [16] Peltier P, Curtet C, Chatal JF, and al, "Radioimmunodetection of medullary thyroid cancer using a bispecific anti-CEA/anti-insium-DTPA antibody and an indium -111-labeled DTPA-dimer," *J Nucl Med*, vol. 34, pp. 1267-1273, 1993.
- [17] Romet-Lemonne JL and Dormont D, "Les anticorps bispécifiques : une immunothérapie ciblée.," *Cancérologie Aujourd'hui*, vol. 5, pp. 3-10, 1996.
- [18] Anger HO, "Scintillation camera," *Rev Sci Instr*, vol. 29, pp. 27-33, 1958.
- [19] Selverstone B, Sweet WH, and RobinsonCV, "The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors," *Ann Surg*, vol. 130, pp. 643-651, 1949.

- [20] Colton CL, Orth E, and Hardy JG , "Evaluation of a sterilizable radiation probe as an aid to the surgical treatment of osteoid osteoma," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 65, pp. 1019-20, 1983.
- [21] Gille P, Nachin P, Aubert D, de la Salle R, Giordan H, Bidet R, and Cardot JC, "Intraoperative radioactive localization of osteoid osteomas : four case reports," *J Ped Orthopedics*, vol. 6, pp. 596-599, 1986.
- [22] Szypryt EP, Hardy JG, and Colton CL, "An improved technique of intra-operative bone scanning," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 68, pp. 643-646, 1986.
- [23] Perkins AC and Hardy JG, "Intra-operative nuclear medicine in surgical practice," *Nucl Med Commun*, vol. 17, pp. 1006-1015, 1996.
- [24] Marchandise X, Huglo D, Bedoui H, Hossein-Foucher C, and R. J, "Détection radio-isotopique per-opératoire: revue de l'expérience acquise et perspectives," *Annales de Chirurgie*, vol. 49, 1995.
- [25] Tenenbaum F and Ricard M, "Sonde de détection per-opératoire Bilan et perspectives en endocrinologie," *Annales d'endocrinologie*, vol. 58, pp. 39-46, 1997.
- [26] Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, Shacham-Lehrman H, Gat A, Brazovsky E, Livshitz G, Stadler J, and S. Y, "Clinical applications of gamma-detection probes - radioguided surgery," *Eur J Nucl Med.*, vol. 26, pp. S26-S35, 1999.
- [27] Geissler B, Grober S, Zugel N, and L. F, "Radio-guided parathyroidectomy: successful intraoperative parathyroid localization diagnosis with 99mTc-sestamibi in primary and recurrent hyperparathyroidism," *Chirurg*, vol. 72(10), pp. 1179-1185, 2001.
- [28] Rubello D, Piotto A, Pagetta C, Pelizzo M, and C. D, "Ectopic parathyroid adenomas located at the carotid bifurcation: the role of preoperative Tc99m MIBI scintigraphy and the intraoperative gamma probe procedure in surgical treatment planning," *Clin Nucl Med*, vol. 26(9), pp. 774-776, 2001.
- [29] McGreal G, Winter DC, Sookhai S, Evoy D, Ryan M, O'Sullivan GC, and R. HP, "Minimally invasive, radioguided surgery for primary hyperparathyroidism," *Ann Surg Oncol*, vol. 8(10), pp. 856-860, 2001.
- [30] Huglo D, Nocaudie M, Carnaille B, Hossein C, Rousseau J, Proye C, and Marchandise X, "Détection radio-isotopique per-opératoire: expérience clinique," *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*, vol. 17, pp. 100-107, 1993.
- [31] Adams S, Baum RP, Hertel A, Wenisch HJC, Staib-Sebler E, Herrmann G, Encke A, and Hör G, "Intraoperative gamma probe detection of neuroendocrine tumors.," *J Nucl Med*, vol. 39, pp. 1155-1160, 1998.
- [32] Adams S and Baum RP, "Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors," *Q J Nucl Med*, vol. 44(1), pp. 59-67, 2000.
- [33] Reuter M, Montz R, de Heer K, Schafer H, Klapdor R, Desler K, and Schreiber H.W, "Detection of colorectal carcinomas by intraoperative RIS in addition to preoperative RIS: surgical and immunohistochemical findings," *Eur J Nucl Med.*, vol. 19, pp. 102-109, 1992.
- [34] Gray RJ, Giuliano R, A.R.N.P., M.S.N., Dauway EL, Cox CE, and Reintgen S, "Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s)," *J Am Surg*, vol. 182, pp. 404-406, 2001.
- [35] Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F, Luini A, Paganelli G, and Veronesi U, "Use of technetium-99m-Labeled Colloid Albumin for Preoperative and Intraoperative Localisation of Nonpalpable Breast Lesions," *J Am Coll Surg*, vol. 190(6), pp. 692-698, 2000.
- [36] Zanzonico P and H. S, "The intraoperative gamma probe : basic principles and choices available," *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 30 (1), pp. 33-48, 2000.

- [37] Ricard M, "Intraoperative detection of radiolabeled compounds using a hand held gamma probe," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 458, pp. 26-33, 2001.
- [38] Daghighian F, Hoffman EJ, Shenderov P, Esaghian B, Siegel S, and Phelps MC, "Intraoperative beta probe : a device for detecting tissue labeled with positron or electron emitting isotopes during surgery.," *Med Phys*, vol. 21, pp. 153-175, 1994.
- [39] Raylman RR, "A fiber A solid-state intraoperative beta probe system," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 47, pp. 1696-1703, 2000.
- [40] Dusi W, Angelotti P, Auricchio N, Bollini D, Donati A, Landini G, and Moroni C, "A tongs-like intraoperative  $\gamma$  probe for specific applications in radioguided oncological surgery.," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 455, pp. 470-475, 2000.
- [41] Dusi W, Angelotti P, Bollini D, Moroni C, and Ricard M, "An improved hand-held four-detector  $\gamma$  probe for radioassisted oncological surgery.," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 448, pp. 531-536, 2000.
- [42] De Freitas D, Brette P, Espinasse P, and Maublant JC, "Comparison between a multi-hole and single-hole collimator for gamma probes.," *Communication orale au congrès " European Association of Nuclear Medicine "*, Vienne., Septembre 2002.
- [43] Fougères P, Kazandjian A, Prat V, Simon H, Ricard M, and Bede J, "Sentinel node in cancer diagnosis with surgical probes," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 458, pp. 34-40, 2001.
- [44] Vanlingen A, Baumann E, Bruin M, Ijbema T, Fougères P, and Teule GJ, "A prototype : Pixelized small imaging CdTe probe for intraoperative use.," *Communication affichée au congrès " Society of Nuclear Medicine "*, Toronto., Juin 2001.
- [45] Porras E, Escat B, Benlloch JM, Kadi-Hanifi D, Lopez S, Pavon N, Ruiz JA, Sanchez F, and Sebastia A, "Portable mini gamma camera for medical applications," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 486, pp. 186-190, 2002.
- [46] Pani R, Soluri A, Scafè R, Pergola A, Pellegrini R, De Vincentis G, Trotta G, and Scopinaro F, "Multi-PSPMT Scintillation Camera," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 46, pp. 702-708, 1999.
- [47] Pani P, Soluri A, Pellegrini R, Tati A, Scopinaro F, De Vincentis G, Gigliotti T, Festinsi A, Garibaldi F, and Del Guerra A, "A compact gamma ray imager for oncology," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 477, pp. 509-513, 2002.
- [48] Tornai MP, MacDonald LR, Levin CS, Seigel S, and Hoffman EJ, "Design consideration and initial performance of a 1.2 cm<sup>3</sup> beta imaging intraoperative probe," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 4, pp. 2326-35, 1996.
- [49] Hoffman EJ, Tornai MP, Levin CS, MacDonald LR, and Siegel S, "Gamma and beta intra-operative imaging probes," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 392, pp. 324-329, 1997.
- [50] Hoffman EJ, Tornai MP, Levin CS, MacDonald LR, and Holdsworth CH, "A dual detector beta-ray imaging probe with gamma-ray background suppression for use in intraoperative detection of radiolabeled tumors," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 409, pp. 511-516, 1998.
- [51] Ménard L, Charon Y, Solal M, Lanièce P, Matrippolito R, Pinot L, Ploux L, Ricard M, and Valentin L, "POCI a compact high resolution camera for per-operative surgical use.," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 45 n°3, pp. 1293-1297, 1998.
- [52] Ménard L, Charon Y, Solal M, Ricard M, Lanièce P, Matrippolito R, Pinot L, and Valentin L, "Performance characterization and first clinical evaluation of an intra-operative compact imager.," *IEEE Trans Nucl Sci*, vol. 46 n°6, pp. 2068-2074, 1999.

## **Chapitre II**

### **Etude et développement d'un imageur $\gamma$ haute résolution dédié à l'assistance au traitement chirurgical du cancer**

Le premier chapitre a montré que le traitement chirurgical assisté par radio-guidage est une pratique utilisée en routine pour de nombreuses pathologies cancéreuses et ce, grâce à la grande diversité de radiopharmaceutiques disponibles. Toutefois, l'efficacité de cette procédure, actuellement basée sur l'utilisation de compteurs de radioactivité, pourrait être renforcée, en terme de rapport signal sur bruit, par un dispositif de radio-imagerie compact. Dans ce contexte et sur la base d'une première étude de faisabilité, l'objet de ce travail de thèse était d'étudier et de développer un imageur  $\gamma$  per-opératoire dédié à la pratique chirurgicale.

Après avoir défini les objectifs visés pour le développement du second prototype de la caméra POCI, nous présenterons son principe de fonctionnement. Nous détaillerons ensuite les caractéristiques et les choix de chacun de ses constituants qui ont abouti à la configuration actuelle de l'imageur. Notre présentation sera plus particulièrement focalisée sur les études théoriques et expérimentales ayant abouti à la compréhension et à l'optimisation des performances de la photodiode à localisation intensifiée. Enfin, l'évaluation des performances de détection globales de la caméra POCI fera l'objet d'une quatrième partie.



## **1 Objectifs**

Le développement du second prototype de la caméra POCI s'inscrit dans la continuité des recherches menées au sein de notre groupe à travers le développement, dès 1996, d'un radio-imageur dédié à l'assistance au traitement chirurgical du cancer [1] (cf. chapitre I §2.3.2). Cette étude de faisabilité d'un imageur  $\gamma$  per-opératoire élaboré autour d'une photodiode à localisation intensifiée a abouti à la conception d'un détecteur de 24 mm de diamètre de champ de vue avec des dimensions externes de 8.5 cm de haut par 8 cm de large pour un poids total de 2 kg. Sa résolution spatiale était de 1.9 mm au contact avec une efficacité de détection correspondante de 170 cps/MBq et une résolution énergétique de 32 % à 140 keV. Les premiers essais cliniques réalisés dans le cadre du traitement chirurgical du cancer du sein et du mélanome ont permis de valider le principe de détection retenu pour ce premier prototype de la caméra POCI. Ces évaluations ont notamment démontré que les caractéristiques de la photodiode à localisation intensifiée étaient parfaitement adaptées, tant au niveau des performances spatiales que de la compacité, pour élaborer un radio-imageur haute résolution miniaturisé.

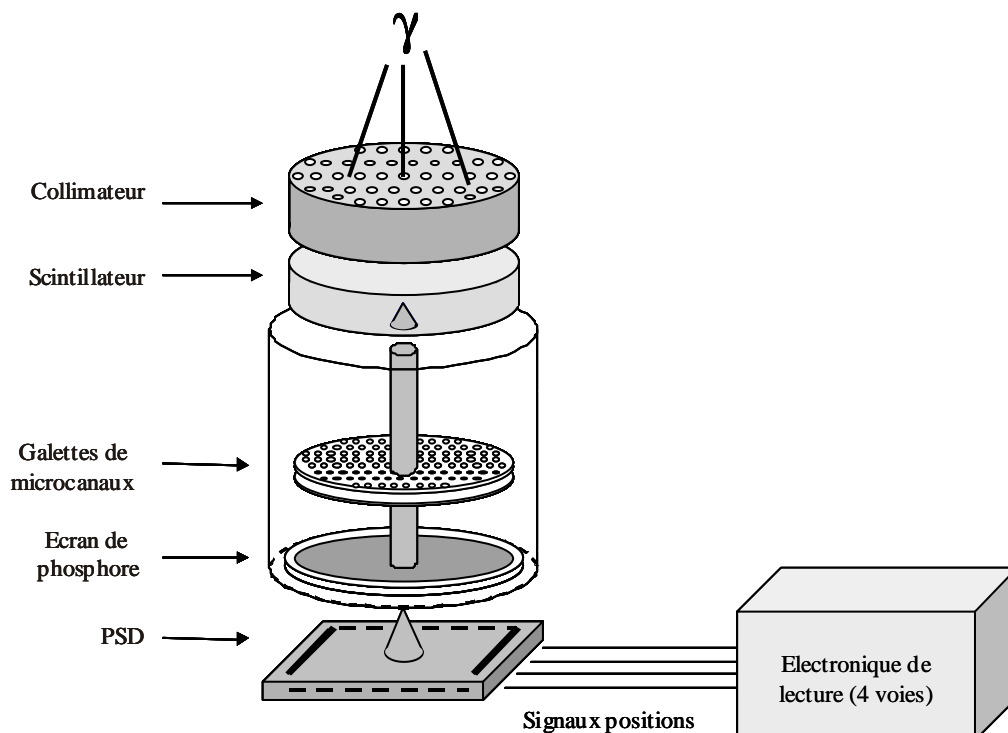
Malgré ces résultats très prometteurs, les évaluations cliniques du premier prototype de POCI nous ont également montré la nécessité d'élargir le champ de vision de la caméra afin d'accéder à la cartographie radioactive du champ opératoire tout en minimisant le déplacement de l'imageur. L'expérience acquise en bloc opératoire nous a permis de converger vers une surface d'analyse de 40 mm de diamètre qui offre un bon compromis entre encombrement, maniabilité et rapidité d'exploration du champ opératoire. Au-delà de l'agrandissement de la surface d'analyse, le développement du second prototype POCI a été entrepris afin de renforcer les performances de détection de la caméra en termes de sensibilité et de rapport signal/bruit, conditions nécessaires pour aborder la problématique de l'imagerie per-opératoire en milieu hautement bruité. Le développement de ce nouveau prototype repose également sur la nécessité d'assurer une grande versatilité de configurations de la caméra POCI afin d'adapter ses performances aux différents protocoles cliniques de radioguidage et plus généralement pour étendre son spectre d'utilisation à un domaine plus large de recherches en cancérologie à travers l'imagerie semi-quantitative *in vivo* sur les modèles animaux. Cette versatilité repose sur le développement de différentes têtes de détection  $\gamma$  interchangeables dont les géométries ont été adaptées aux études cliniques et biologiques visées.

Enfin, tant pour les applications médicales que biologiques, le système de détection de la gamma caméra POCI doit garantir à la fois des dimensions externes réduites et une simplicité de mise en œuvre. Pour cela, le développement d'une électronique d'acquisition miniaturisée, associée à un PC transportable, permettra la réalisation d'un dispositif peu encombrant adapté à la problématique de l'imagerie interventionnelle et préparera la valorisation industrielle de la caméra.

## **2 Principe de fonctionnement**

Le principe de fonctionnement de l'imageur POCI repose sur l'utilisation d'un système photosensible constitué d'un tube intensificateur d'image couplé à une photodiode silicium à

localisation bi-dimensionnelle (PSD<sup>1</sup>). Cet ensemble est associé à une tête de détection gamma intégrant un collimateur à trous parallèles et un scintillateur (cf. figure II.1). Lorsqu'une particule  $\gamma$  est émise par la lésion tumorale radio-marquée, elle est sélectionnée selon l'axe préférentiel du collimateur. Son dépôt d'énergie dans le scintillateur crée un spot lumineux local qui est collecté par proximité sur la fenêtre d'entrée du tube intensificateur d'image. Celui-ci amplifie la brillance du spot tout en préservant l'information spatiale et temporelle et l'achemine jusqu'à la photodiode à localisation bi-dimensionnelle. La position du barycentre et l'énergie totale du paquet de photons ayant interagi dans la zone de déplétion sont alors fournis par division de charge. Ainsi, chaque événement  $\gamma$  est caractérisé à la fois par sa position et par son énergie cédée dans le scintillateur. Les signaux récupérés sont traités puis amplifiés par un système de lecture pour être finalement transférés vers un ordinateur afin d'être numérisés et visualisés en temps réel sur l'écran.



**Figure II.1** : Représentation schématique de l'imageur POCI

Nous décrirons dans un premier temps les caractéristiques et les performances intrinsèques des différents constituants de l'imageur POCI. A travers cette partie, la contribution de chacun de ces éléments sur les performances de détection de la caméra en termes de réponse spatiale, réponse énergétique et efficacité de détection sera étudiée. Dans un second temps, nous présenterons la caractérisation des performances globales de l'imageur POCI selon les configurations retenues pour les applications médicales et biologiques.

<sup>1</sup> Position Sensitive Diode

### **3 Etude et caractérisation du système de détection de l'imageur POCI**

L'étude et la caractérisation de l'imageur POCI comportent quatre parties distinctes reflétant l'image du travail instrumental réalisé. Nous décrirons dans un premier temps les caractéristiques intrinsèques du système à localisation de l'imageur POCI. La chaîne électronique d'acquisition spécifiquement développée pour optimiser les performances de la photodiode à localisation intensifiée et pour minimiser l'encombrement du dispositif de détection sera ensuite présentée. La troisième partie de ce chapitre présentera la tête de détection  $\gamma$  dont l'étude à la fois théorique et expérimentale a permis d'aboutir aux configurations retenues pour les applications médicales et biologiques visées. Enfin, nous présenterons dans la quatrième partie la configuration mécanique de l'imageur.

#### **3.1 La photodiode à localisation intensifiée (IPSD)**

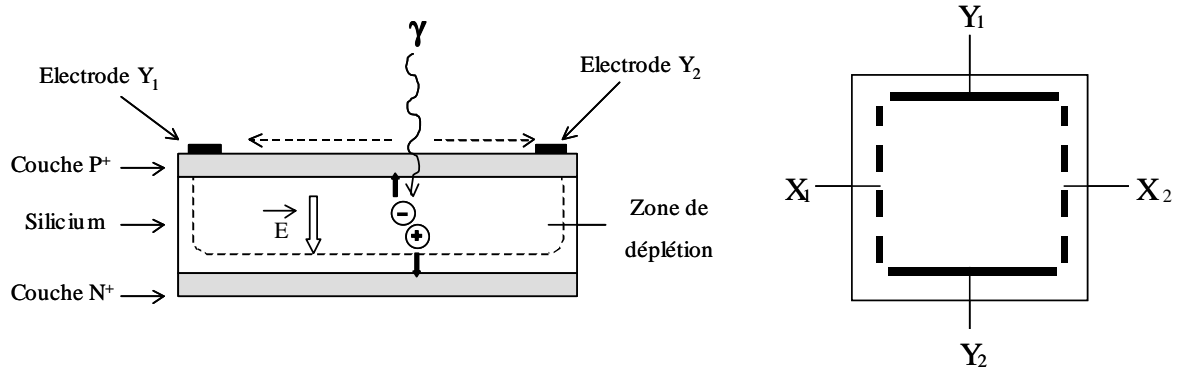
Le système à localisation de la caméra POCI repose sur une photodiode à localisation bidimensionnelle couplée à un tube intensificateur d'image à double étage de galette micro-canaux. Cette solution technologique retenue lors de la première étude de faisabilité offre plusieurs avantages : elle garantit une simplicité de lecture avec seulement quatre voies électroniques indépendantes, conserve un encombrement relativement réduit même avec une surface d'analyse de 40 mm de diamètre et présente de très bonnes performances spatiales comme nous allons le voir. Après avoir introduit le principe de fonctionnement et les caractéristiques de chacun de ces deux éléments, nous présenterons les études expérimentales réalisées pour déterminer les performances intrinsèques de l'IPSD.

##### **3.1.1 La photodiode à localisation bidimensionnelle duo-latérale (PSD)**

La photodiode à localisation bidimensionnelle (PSD) a pour objectif de fournir simultanément la mesure de l'énergie et la position de la particule  $\gamma$  détectée dans le scintillateur. Nous rappellerons brièvement dans cette partie son principe de fonctionnement, puis nous détaillerons ses caractéristiques en terme de réponses spatiale et énergétique.

###### **3.1.1.1 Principe de détection**

De manière générale, les photodiodes à localisation sont des diodes en silicium à jonction PN, où sur chacune des faces est implantée une couche résistive : l'une dopée  $N^+$  introduisant des porteurs d'électrons libres et l'autre dopée  $P^+$  responsable de la présence de porteurs libres positifs ou trous (cf. figure II.2). A l'équilibre thermodynamique, les électrons de la région N diffusent vers la région P et les trous diffusent vers la région N. Avec cette diffusion des porteurs libres, il apparaît une distribution des charges d'espace confinées dans une région appelée zone de charge d'espace ou de déplétion. Cette distribution de charges entraîne l'apparition d'un champ électrique. Lorsque la jonction PN est polarisée en inverse (tension appliquée sur la couche  $N^+$ ), l'épaisseur de la zone de déplétion augmente en fonction à la fois de la tension appliquée et de la résistivité des couches  $P^+$  et  $N^+$ .

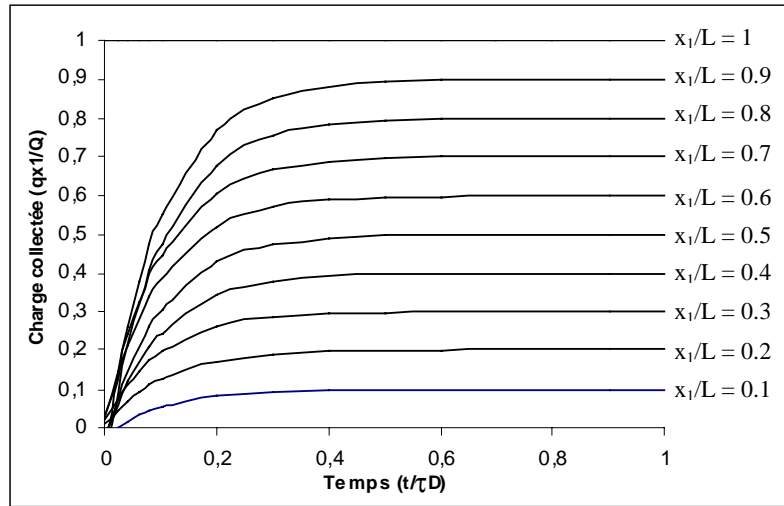


**Figure II.2 :** (A) Principe d'une photodiode à localisation ; (B) Schéma d'une photodiode à localisation de type duo-latéral.

Lorsqu'une particule interagit dans la zone déplétée (dans notre cas des photons), son dépôt d'énergie produit la création de paires électrons-trous (l'énergie de la création d'une paire électron-trou dans le silicium est de 3.62 eV). Sous l'influence du champ électrique, les électrons et les trous migrent respectivement vers les couches dopées P<sup>+</sup> et N<sup>+</sup>. Le mouvement de ces charges induit alors un courant de dérive sur chacune des couches résistives et qui, selon le principe de division de charge, se répartit sur les quatre électrodes. Le nombre de charges collectées sur les électrodes est alors proportionnel à l'énergie cédée par la particule incidente et inversement proportionnel à la distance entre l'électrode et la position de l'interaction de la particule [2]. Le courant récupéré sur chacune des électrodes est traité par une chaîne électronique constituée d'un pré-amplificateur de charge convertissant le signal en tension et d'un amplifiltre de mise en forme (cf. § 3.2). La collection des charges obtenue après le pré-amplificateur de charge est représentée pour différentes positions d'incidences de la particule sur la photodiode sur la figure II.3 en fonction du temps. La position de la particule incidente est alors obtenue par un calcul de barycentrage à partir des amplitudes des signaux issus des 4 sorties des amplifiltres. Dans notre cas, la position déterminée est celle du centroïde du paquet de photons produit par l'interaction d'une particule dans le scintillateur.

Il existe trois types de PSD qui sont différenciés par la géométrie et l'agencement des électrodes métalliques : pin-cushion, tétra-latérale et duo-latérale. Dans les deux premiers cas, les photodiodes offrent de bonnes performances énergétiques mais de mauvaises performances spatiales. A l'inverse, le PSD de type duo-latéral présente une très bonne réponse spatiale, mais au détriment de la collection des charges et donc de la réponse énergétique. Dans le cadre du développement du second prototype de l'imageur POCl, c'est ce dernier type de PSD qui a été retenu afin de limiter la dégradation des performances spatiales de la photodiode qui apparaît pour de grandes surfaces d'analyse (cf. § 3.1.1.2). Conçu par l'IPN (Service Détecteur), le détecteur a une surface utile de  $42 \times 42 \text{ mm}^2$  et une épaisseur de 500  $\mu\text{m}$ . La couche résistive dopée P<sup>+</sup> est réalisée par un dopage de Bore et l'autre dopée N<sup>+</sup> est obtenue par un dopage de Phosphore. Les électrodes de 1 mm de largeur sont réparties deux à deux sur chacune des surfaces résistives du détecteur suivant la configuration géométrique représentée sur la figure II.2.B. Les charges collectées sur chacune des quatre électrodes X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> sont notées  $q_{x1}$ ,  $q_{x2}$ ,  $q_{y1}$  et  $q_{y2}$ . Le nombre de charges total Q créées dans la zone de déplétion correspond à la somme des charges collectées sur chacune des couches :

$$Q = q_{x1} + q_{x2} = q_{y1} + q_{y2} \quad (1)$$



**Figure II.3 :** Variation de la charge collectée sur une électrode en fonction du temps pour différentes positions d'incidence (le temps est exprimé en fonction de la constante de temps caractéristique du détecteur  $\tau_D = R_D C_D$  avec  $R_D$  et  $C_D$  la résistance et la capacité du détecteur ).

En considérant l'origine comme le centre du PSD, les coordonnées  $X$  et  $Y$  de la position de la particule incidente sont calculées à partir des relations suivantes :

$$X = \frac{L}{2} \cdot \frac{(q_{x1} - q_{x2})}{(q_{x2} + q_{x1})} \quad Y = \frac{L}{2} \cdot \frac{(q_{y1} - q_{y2})}{(q_{y2} + q_{y1})} \quad (2)$$

avec  $\frac{q_{x1}}{Q} = \frac{1}{2} + \frac{X}{L}$  et  $\frac{q_{x2}}{Q} = \frac{1}{2} - \frac{X}{L}$  (3) avec  $-\frac{L}{2} < X < \frac{L}{2}$  et  $-\frac{L}{2} < Y < \frac{L}{2}$

où  $L$  est la largeur de la surface sensible du détecteur, c'est à dire la distance entre les deux électrodes.

Ainsi, à partir de l'amplitude des signaux issus des quatre voies de lecture indépendantes, il est possible de reconstruire la position du centroïde du paquet de photons incidents produit par la particule incidente après avoir interagi dans le scintillateur. De plus, l'énergie  $E$  déposée par ce paquet de photons peut être également obtenue puisqu'elle est directement proportionnelle à la charge totale collectée  $Q$  qui est fonction du rendement quantique de la photodiode (de l'ordre de 50 % à 400nm) et de l'énergie nécessaire pour la création de paire électron-trous dans le silicium (3,62 eV).

### 3.1.1.2 Caractéristiques du PSD

Dans cette partie, nous présenterons les caractéristiques et les performances intrinsèques de la photodiode à localisation. Ces caractéristiques nous permettront de dégager les paramètres pertinents qui influent sur ses réponses spatiales et énergétiques. Les performances intrinsèques du PSD ont été obtenues en plaçant le détecteur sous vide et en l'irradiant avec une source  $\alpha$  d'Américium 241 (5.5 MeV). Dans le cadre de ces mesures, la chaîne électronique de lecture associée à chacune des quatre

électrodes était constituée d'un pré-amplificateur de charge de type ORTEC 125 et d'un amplificateur de mise en forme ORTEC 855.

a) *Résolution spatiale*

Rappelons tout d'abord que la résolution spatiale permet de caractériser la capacité d'un système à localisation à distinguer deux sources. La résolution spatiale intrinsèque de la photodiode est déterminée, en se plaçant dans le cadre d'une statistique gaussienne, à partir du calcul de la fluctuation sur la mesure de la position du barycentre du paquet de photons donnée par la relation (2). Pour la voie X, cette résolution spatiale intrinsèque est donnée par l'expression :

$$R_s(X) = 2.36 \cdot L \cdot ENC \cdot \frac{\sqrt{q_{x1}^2 + q_{x2}^2}}{Q^2} \quad (4)$$

où ENC est la charge équivalente aux bruits issus à la fois de la photodiode et de l'électronique associée. Cette charge est supposée égale sur les voies  $X_1$  et  $X_2$  puisqu'elle est non corrélée.

En utilisant les relations (3) on obtient l'expression suivante :

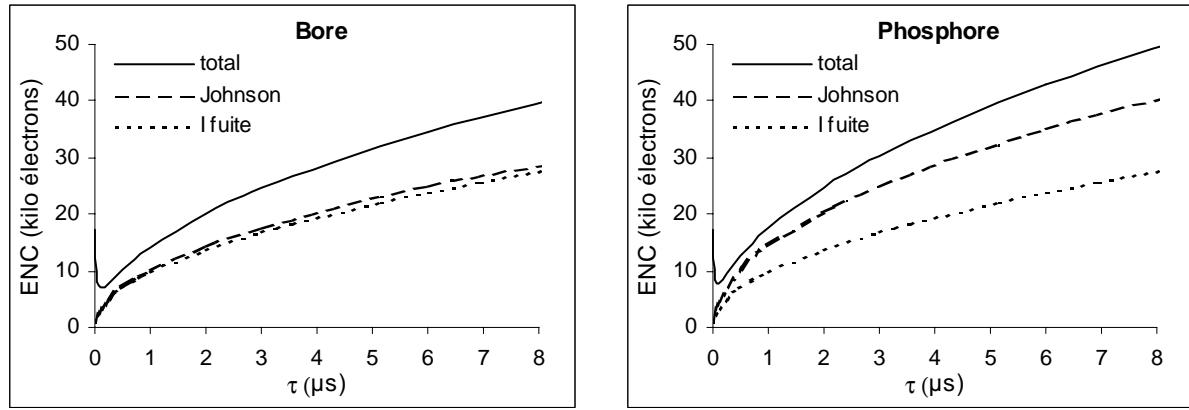
$$R_s(X) = 2.36 \cdot W \cdot \frac{ENC}{Q} \sqrt{\frac{L^2}{2} + 2X^2} \quad (5)$$

avec W l'énergie nécessaire pour la création d'une paire électron-trou soit 3,62 eV.

D'après cette dernière relation, la résolution spatiale de la photodiode dépend de sa surface sensible et est inversement proportionnelle à l'énergie déposée par la particule incidente. De plus, elle varie selon la position d'interaction de la particule incidente avec une dégradation d'un facteur  $\sqrt{2}$  du centre du détecteur ( $X=0$ ) à ses bords ( $X=L/2$ ).

Pour déterminer la résolution spatiale théorique de la photodiode, il faut accéder à la valeur de la charge équivalente au bruit ENC. Comme nous l'avons indiqué précédemment, celle-ci résulte des bruits de la photodiode et de l'électronique de mesure à l'entrée du détecteur. Nous avons considéré pour ce calcul un préamplificateur de charge et un filtre de type CR-RC<sup>2</sup> proche de l'ORTEC 855 expérimentalement utilisé avec une constante de temps  $\tau$ . Nous verrons au paragraphe 3.2 que le choix de l'étage d'amplification de l'électronique d'acquisition de la caméra POCI s'est finalement porté vers un amplifiltre trapézoïdal afin d'optimiser les performances de la photodiode à localisation intensifiée. Dans le calcul de la charge ENC, la photodiode est caractérisée par sa capacité  $C_D$  et par ses résistances de surface  $R_s$  de 4 et 8 k $\Omega$  pour respectivement la couche phosphore et la couche bore. Le détail des calculs est présenté dans l'annexe II.1. Nous avons négligé dans cette expression l'influence du bruit basse fréquence. Nous obtenons, dans ces conditions, l'expression de la charge ENC suivante :

$$ENC = \frac{1}{0.2707} \sqrt{\frac{3}{16} A \frac{\tau}{R_s^2} + \frac{1}{16} A \frac{C_D^2}{\tau} + \frac{3}{16} B \tau} \quad (6)$$



**Figures II.4 et II.5 :** Variation de la charge équivalente aux bruits de la photodiode pour la couche bore (8 k $\Omega$ ) et la couche phosphore (4 k $\Omega$ ) en fonction de la constante de temps  $\tau$  du filtre CR-RC<sup>2</sup>. Les contributions au bruit total du bruit lié au courant de fuite et du bruit thermique sont également représentées sur ces figures. Les composantes de bruit capacitif et résistif (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> terme de l'expression (6)) ne sont pas représentées car négligeables.

où A représente la densité spectrale en tension du bruit série. Elle dépend principalement du bruit thermique lié à la résistivité du canal conducteur du transistor à effet de champ situé à l'entrée du pré-amplificateur. Dans notre cas, A vaut 6.4.10<sup>-19</sup> V<sup>2</sup> / Hz. B est la densité spectrale en courant (A<sup>2</sup> / Hz) du bruit parallèle regroupant à la fois le bruit de grenaille issu des fluctuations du courant de fuite  $I_f$  et le bruit thermique ou bruit de Johnson de la couche résistive  $R_s$  de la photodiode.

$$B = qI_f + \frac{2kT}{R_s} \quad (7)$$

où q est la charge d'un électron, k la constante de Boltzmann et T la température en Kelvin.

A partir de la relation analytique (6), le bruit équivalent en charge de notre système de détection a donc été déterminé. Notre photodiode est caractérisée par un courant de fuite  $I_f$  de 7  $\mu A$  mesuré avec une tension de polarisation de 30 V nécessaire pour une déplétion complète. La capacité  $C_D$  de la photodiode est alors de 370 pf. Les figures II.4 et II.5 représentent la variation du bruit équivalent en charge ENC en fonction de la constante de temps  $\tau$  du filtre CR-RC<sup>2</sup>. On observe sur ces courbes que le bruit total du dispositif dépend principalement du bruit thermique et de manière moins importante du bruit lié au courant de fuite de la photodiode. La résolution spatiale intrinsèque de la photodiode, directement proportionnelle à ce bruit, est donc dégradée lorsque la résistance de surface  $R_s$  du détecteur est petite (bruit plus important sur la couche phosphore que sur la couche bore). Pour réduire la contribution du bruit et donc pour améliorer la résolution spatiale, nous pouvons également constater sur ces courbes qu'il est préférable d'utiliser un amplificateur avec une constante de temps la plus courte possible. Ce choix se fait cependant au détriment de la quantité de charges collectées sur les électrodes de la photodiode. En effet, sur la figure II.3, le signal récupéré est maximal pour des temps supérieurs à  $\tau_D/2$  où  $\tau_D$  est la constante de temps du détecteur ( $R_s C_D$ ). Dans le cadre de notre détecteur, cette limite est obtenue pour une valeur de  $\tau$  égal à 1.7  $\mu s$ . En dessous de cette valeur, l'amplificateur ne récupère plus tout le signal (on parle alors de déficit balistique) et il y a donc une perte de proportionnalité entre la charge collectée et la position de la particule incidente. Expérimentalement, nous avons fait le choix de fonctionner dans ce régime de déficit balistique

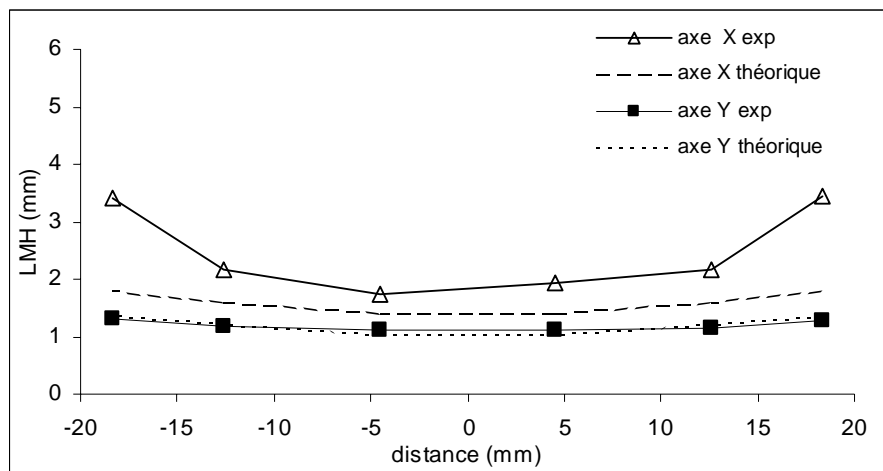
(constante de temps de  $0,5 \mu\text{s}$ ) et donc de privilégier la résolution au détriment de la linéarité spatiale. Nous verrons toutefois au paragraphe 3.1.1.2 b) que cette perte de linéarité peut être compensée en ajustant la valeur des résistances de surface des couches bore et phosphore.

Nous avons déterminé expérimentalement la résolution spatiale de la photodiode. Pour cela, nous avons placé la source d' $^{241}\text{Am}$  à 7 cm de la photodiode qui était recouverte d'une grille constituée de trous d'1 mm de diamètre et espacés centre à centre de 7.5 mm. La mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) du profil de l'image de chaque point source donne alors accès à la résolution spatiale intrinsèque de la photodiode sur l'ensemble de sa surface.

Les résolutions spatiales mesurées en fonction de la position selon l'axe des X (couche phosphore) et des Y (couche bore) sont présentées sur la figure II.6. Ces valeurs expérimentales sont comparées aux prévisions théoriques de la résolution déterminée à partir de l'expression (5). La résolution spatiale obtenue sur la couche bore est, comme prévu théoriquement, meilleure que celle mesurée sur la couche phosphore : pour les positions centrales, les résolutions spatiales sont respectivement de 1.1 mm et 1.8 mm suivant les axes Y et X. Par ailleurs, on observe que les valeurs théoriques et expérimentales concordent selon Y mais sont très différentes selon X. Ce comportement est principalement lié au fait que notre modèle théorique de la résolution spatiale ne tient pas compte du déficit balistique qui apparaît expérimentalement et qui entraîne une collection incomplète des charges, directement responsable de la dégradation de la résolution d'après l'équation (5). La grande différence observée sur la voie X entre théorie et expérience suggère que ce déficit balistique est très important sur la couche phosphore et, par contre, pratiquement négligeable sur la couche bore. Cette conclusion va à l'encontre du résultat théoriquement attendu puisque la constante de temps de la voie phosphore est inférieure à celle de la voie bore ( $R_P C_D < R_B C_D$ ). Ce phénomène va être détaillé et expliqué dans la partie suivante.

### b) Linéarité spatiale

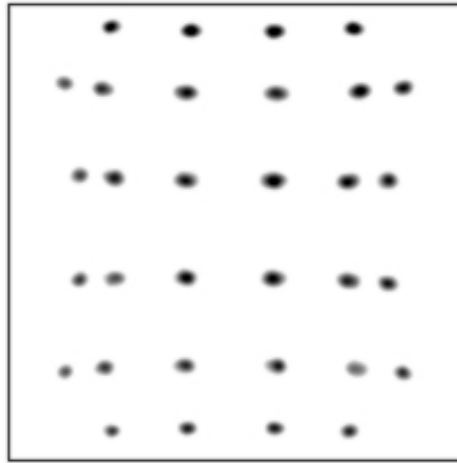
La linéarité spatiale du détecteur définit sa capacité à restituer la position d'un point source de



**Figure II.6 :** Variation de la résolution spatiale (LMH) théorique et expérimentale en fonction de la position par rapport au centre de la photodiode : selon l'axe X (pour Y = 0 mm) et selon l'axe des Y (pour X=0 mm).



manière aussi fidèle que possible. La figure II.7 présente l'image obtenue avec la grille précédemment décrite (trous de 1 mm de diamètre et séparés de 7,5 mm) et éclairée par la source d' $^{241}\text{Am}$ . Sur cette figure, on observe tout d'abord une compression homothétique de la partie centrale de l'image de la grille. Cette compression, qui peut être assimilée à une distorsion linéaire, est quasiment négligeable sur la voie Y (bore) mais très marquée sur la voie X correspondant à la couche phosphore faiblement résistive de 4 k $\Omega$ . En plus de cette distorsion linéaire, nous pouvons également constater sur l'image un resserrement important des événements placés à la périphérie de la photodiode. Dans le reste de cet exposé, cette composante de la distorsion sera référencée sous le nom de distorsion non-linéaire.



**Figure II.7 :** Image d'une matrice de  $6 \times 6$  trous d'1 mm de diamètre espacés de 7.5 mm et éclairée par une source d' $^{241}\text{Am}$ . Les trous situés aux angles du PSD sont absents en raison du dispositif expérimental utilisé pour maintenir la photodiode.

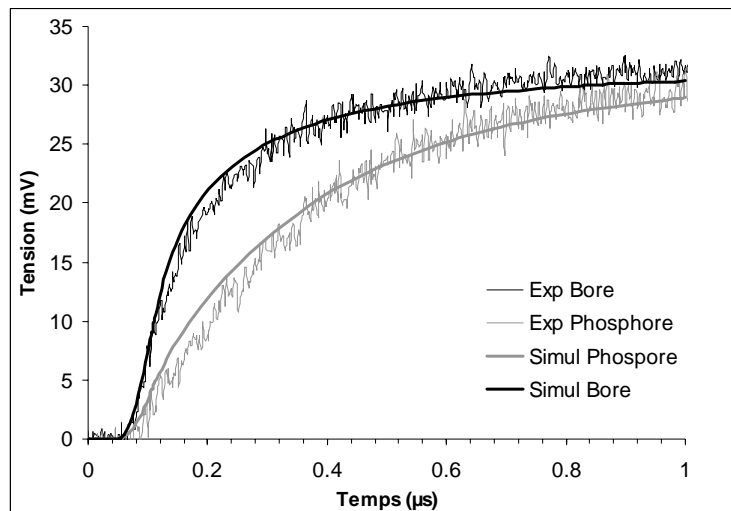
La distorsion linéaire observée dans la partie centrale de l'image est liée au phénomène de déficit balistique qui entraîne la perte de proportionnalité entre la charge collectée et la position du paquet de photons incidents. L'amplitude de ce déficit dépend du rapport entre le temps de montée des signaux et la constante de temps  $\tau$  de mise en forme utilisée. La distorsion (linéaire et non linéaire) plus importante observée sur la voie X doit donc s'expliquer par un temps de montée plus lent des signaux issus de la voie phosphore. Ce comportement, qui a été vérifié expérimentalement, va à l'encontre du résultat théoriquement attendu puisque la résistance de la couche phosphore est inférieure à celle de la couche bore. La distorsion non linéaire observée à la périphérie de la zone d'analyse est liée à la fois au phénomène de déficit balistique mais également à la méthode électronique utilisée pour déterminer la position de la particule incidente.

Nous allons à présent détailler ces deux phénomènes à l'origine des défauts de linéarité spatiale du PSD. La distorsion de l'image étant principalement située à proximité des électrodes, nous avons focalisé notre étude théorique et expérimentale sur cette région de la photodiode. Pour cela, les mesures expérimentales ont été réalisées en plaçant la source d' $^{241}\text{Am}$ , collimatée avec un trou de 1 mm, au voisinage du centre de chaque électrode  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$  et  $Y_2$ .

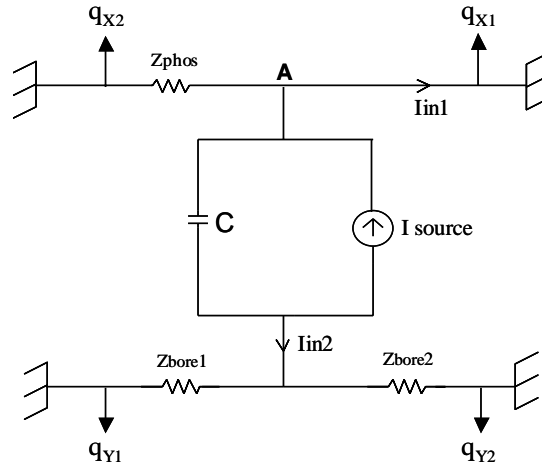
- Interprétation de la distorsion à partir du temps de montée des signaux

La figure II.8 représente les signaux  $q_{X1}$  et  $q_{Y1}$  obtenus en sortie des pré-amplificateurs de charges lorsque la source d' $^{241}\text{Am}$  est placée à 2 mm du centre leurs électrodes respectives. Les temps de montée alors observés sont de 0.5  $\mu\text{s}$  pour le signal bore  $q_{Y1}$  et de 1  $\mu\text{s}$  pour le signal phosphore  $q_{X1}$ . Or, la théorie prédit que lorsqu'une particule interagit sur ou à proximité d'une électrode, le signal associé doit posséder un temps de montée quasi-instantané (inférieure à 0.5  $\mu\text{s}$ ) qui est d'autant plus court lorsque la couche concernée a une faible résistivité.

Pour confirmer ces résultats expérimentaux, le PSD a été modélisé et son comportement a été simulé sous le logiciel de simulation analogique Pspice [3, 4]. Le modèle utilisé pour simuler la photodiode est un modèle classique constitué d'un réseau discret de résistances (les résistances élémentaires sont chacune de 4 et 8  $\text{k}\Omega$  pour respectivement la couche phosphore et la couche bore) pour chacune des deux couches et par des capacités de couplage élémentaires (la capacité élémentaire est de 2.22 pF) positionnées à chaque nœud de résistance. Les tensions simulées ont été obtenues en considérant un pré-amplificateur de charge parfait (1 ohm d'impédance d'entrée). La figure II.8 présente également les résultats obtenus par la simulation lorsque la particule interagit au niveau de l'électrode (dans le cadre de la simulation, on injecte un courant équivalent au dépôt d'énergie d'un  $\alpha$  de 5.5 MeV). Les temps de montée ainsi obtenus ont des valeurs de l'ordre de celles mesurées expérimentalement, c'est à dire de 1  $\mu\text{s}$  pour le signal phosphore et de 0.4  $\mu\text{s}$  pour le signal bore.



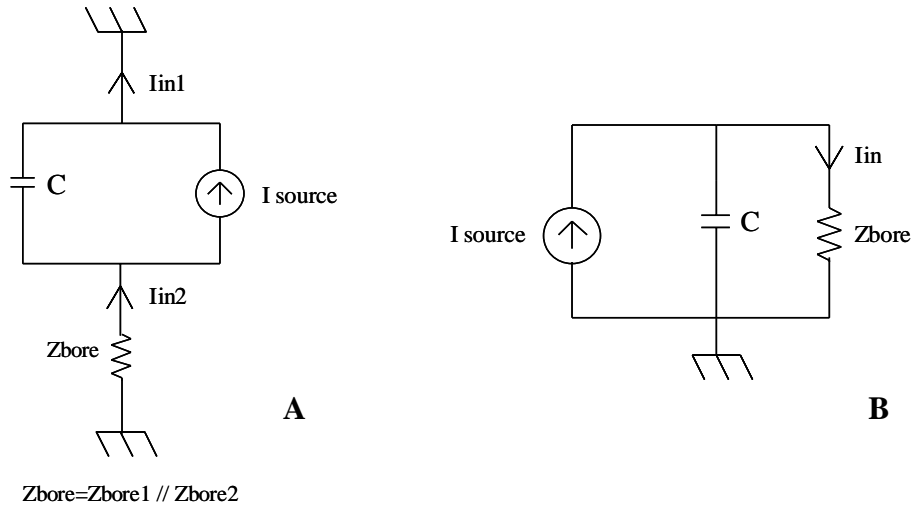
**Figure II.8 :** Valeurs absolues des tensions expérimentales et simulées à la sortie des préamplificateurs de charges lorsque la source est placée à 2 mm du centre de l'électrode  $Y_1$  (couche bore) ou de l'électrode  $X_1$  (couche phosphore).



**Figure II.9 :** Schéma équivalent du PSD lorsque la particule a cédé son énergie dans le silicium au niveau de l'électrode  $X_1$ .  $I_{in1}$  et  $I_{in2}$  sont les courant de dérivation sur les couches phosphore et bore.  $Z_{phos}$  représente l'impédance vue entre la source de courant et l'électrode  $X_1$  de la couche phosphore.  $Z_{bore1}$  est l'impédance vue entre la source de courant et l'électrode  $Y_1$  de la couche bore.  $Z_{bore2}$  est l'impédance vue entre la source de courant et l'électrode  $Y_2$  de la couche bore.  $C$  est la capacité entre la couche de bore et celle de phosphore au point d'interaction considéré.

Afin d'identifier les raisons pour lesquelles les signaux expérimentaux et simulés issus de la photodiode sont plus lents que ceux théoriquement attendus et présentent des temps de montée plus importants sur la voie phosphore que sur la voie bore, nous avons déterminé la forme analytique du courant collectée sur une électrode de la couche phosphore lorsqu'une particule interagit sur elle ou à sa proximité. Pour cela, nous avons considéré le cas parfait où le pré-amplificateur de charge est assimilé à un court circuit (les 4 électrodes de la photodiode sont connectées à la masse). Cet aspect permet de s'affranchir de toutes les contributions liées à une mauvaise adaptation d'impédance entre le détecteur et l'entrée du pré-amplificateur de charge qui peut entraîner une perte supplémentaire des charges collectées. La photodiode est modélisée par une capacité élémentaire de couplage  $C$  entre la couche bore et la couche phosphore au point d'interaction considéré. On notera  $Z_{phos}$ ,  $Z_{bore1}$  et  $Z_{bore2}$ , les 3 impédances vues entre le point d'interaction et les électrodes  $X_1$ ,  $Y_1$  et  $Y_2$  par les courants de dérivation  $I_{in1}$  et  $I_{in2}$  des couches bore et phosphore (cf. figure II.9). Par ailleurs, on considère que la particule, qui interagit au niveau de l'électrode  $X_1$ , dépose une quantité d'énergie qui induit un courant  $I_{source}$ .

Sur la couche phosphore, le courant de dérivation  $I_{in1}$  va, de part et d'autre du nœud  $A$ , une impédance  $Z_{phos}$  et une autre nulle (le fil métallique de l'électrode  $X_1$  sur laquelle interagit la particule incidente). Ainsi, le courant se dirige vers la plus faible impédance et donc vers l'électrode  $X_1$ . On peut donc simplifier le schéma II.9 par le schéma II.10.A. De plus, par la continuité des courants, le courant de dérivation est identique sur les deux couches ( $I_{in1} = I_{in2}$ ). Ainsi, le schéma II.10.A est équivalent au schéma II.10.B.



**Figure II.10 :** Schémas équivalents simplifiés du PSD dans le cas où la particule interagit au niveau de l'électrode  $X_1$ .  $Z_{bore}$  est l'impédance équivalente de la couche bore vue par le courant  $I_{in}$ .

A partir du schéma II.10.B, le courant  $I_{in}$  récupéré sur l'électrode  $X_1$  est donc déterminé par la relation suivante :

$$I_{in} = I_s \frac{1}{1 + j\omega C Z_{bore}} \quad (8)$$

où  $Z_{bore}$  est l'impédance équivalente de la couche bore vue par le courant de dérive  $I_{in}$  et donnée par l'expression :

$$Z_{bore} = \frac{Z_{bore1} \cdot Z_{bore2}}{Z_{bore1} + Z_{bore2}}$$

A partir du calcul de la transformée de Laplace de l'expression (8), nous obtenons l'expression temporelle de  $I_{in}$  :

$$I_{in} = I_s \frac{1}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (9)$$

avec  $\tau = C \cdot Z_{bore}$  la constante de temps du courant  $I_{in}$ .

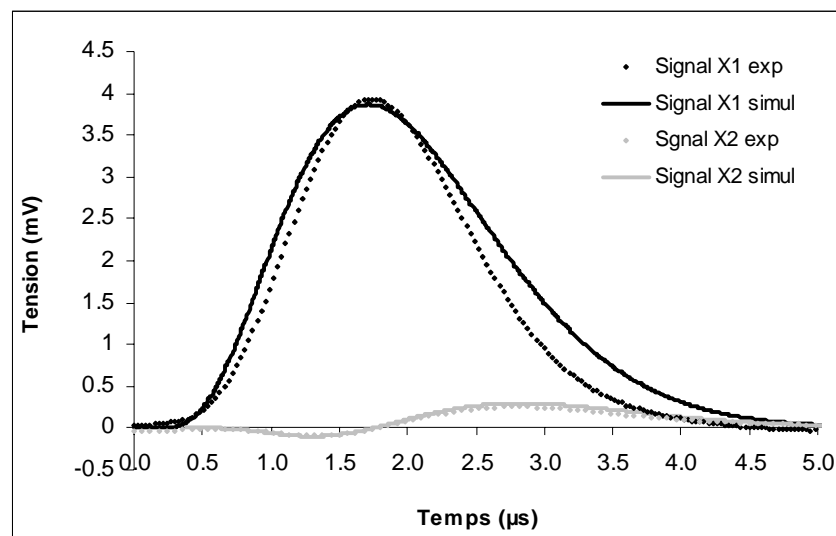
D'après la relation (9), la tension lue sur l'électrode  $X_1$  de la couche phosphore possède donc un temps de montée qui dépend de la capacité de couplage  $C$  entre les deux couches et de l'impédance  $Z_{bore}$  de la couche bore. Ainsi, les temps de montée obtenus expérimentalement sur la couche phosphore sont plus lents, car ils dépendent de l'impédance de la couche bore qui est plus importante. Un résultat symétrique est obtenu en raisonnant pour des particules interagissant sur la couche bore. Ce modèle théorique nous permet donc d'expliquer pourquoi le déficit balistique et par conséquent la distorsion linéaire sont plus importants sur la voie phosphore que sur la voie bore. L'expression (9) démontre également que, quelque soit la position d'interaction de la particule incidente, les temps de montée des signaux observés sont limités par la constante de temps  $\tau$ . Il est donc normal de ne pouvoir observer des temps de montée quasi-instantanés même lorsqu'une particule est détectée au niveau d'une électrode de collection.

Ainsi, pour limiter le phénomène de distorsion linéaire et contrairement à ce que pourrait laisser penser les résultats expérimentaux, il est nécessaire d'utiliser une photodiode avec des résistances de surfaces  $R_s$  les plus faibles possibles. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, ce choix se fait au détriment de la résolution spatiale puisque le bruit équivalent à la charge ENC est minimisé pour des résistances de surfaces  $R_s$  élevées.

- Interprétation de la distorsion à partir de la méthode électronique utilisée pour déterminer la position

En se plaçant dans les mêmes conditions que précédemment, c'est à dire lorsque la source d' $^{241}\text{Am}$  est placée au contact de l'électrode  $X_1$ , on observe, à la sortie du pré-amplificateur de charge connecté sur l'électrode opposée  $X_2$ , un signal qui passe par une polarité inverse avant de revenir à zéro. Ce phénomène bien décrit dans la littérature [2, 5] apparaît lorsqu'une électrode d'un détecteur est reliée à une résistance en série. Dans le cas de notre photodiode, cette résistance correspond à la résistance de la couche bore opposée. Après convolution du signal issu de la voie  $X_2$  avec la réponse de l'amplifiltre, le signal obtenu est bipolaire (cf. schéma II.11). Or, pour déterminer les coordonnées de la position de la particule incidente, le barycentrage s'effectue sur les amplitudes positives maximales. Ainsi, au lieu de mesurer un signal nul sur la voie  $X_2$ , nous mesurons un signal positif qui, d'après l'expression (2), tend à resserrer la position de l'événement détecté vers le centre de l'image.

Cette distorsion non linéaire observée à la périphérie de la photodiode dépend également de la couche considérée, puisque l'amplitude du signal mesurée sur l'électrode opposée au point d'interaction de la particule incidente (ici  $X_2$ ) est d'autant plus importante que la résistance de l'autre couche (ici la couche bore) est grande. Cet effet de non-linéarité est donc plus marqué sur la voie phosphore comme nous pouvons le constater sur la figure II.7. Cette contribution à la distorsion spatiale de la photodiode pourrait être limitée en utilisant une autre méthode pour déterminer les coordonnées de la position de la particule incidente.



**Figure II.11** : Signaux simulés et expérimentaux observés à la sortie des amplifiltres connectés aux voies  $X_1$  et  $X_2$  lorsque la particule incidente interagit au niveau de l'électrode  $X_1$ . Les données expérimentales ont été mesurées avec une source collimatée d' $^{241}\text{Am}$ . Les données simulées ont été calculées avec le modèle analogique développé sous Pspice.

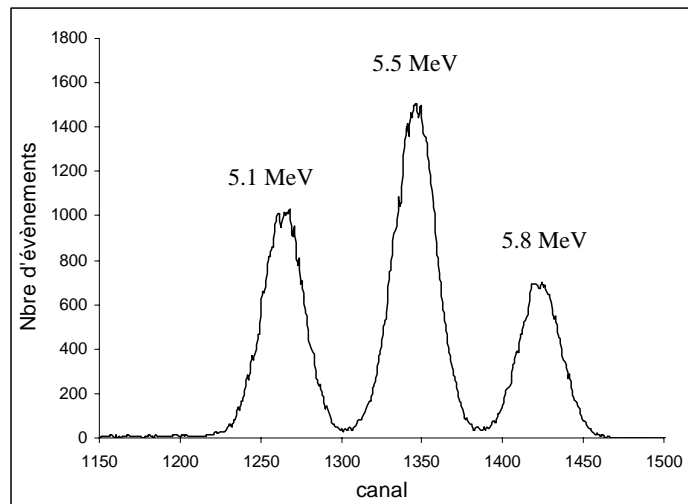
c) *Résolution énergétique*

De manière générale, la résolution énergétique d'un détecteur définit sa capacité à discriminer les particules  $\gamma$  en fonction de leurs énergies. Plus précisément, dans le cadre de l'imagerie  $\gamma$ , ce paramètre est déterminant pour la qualité de l'image puisqu'il définit l'aptitude de la gamma-caméra à rejeter les événements qui interagissent dans le scintillateur après avoir diffusés dans les tissus par effet Compton. Ainsi, la résolution énergétique d'un détecteur contribue à améliorer sa résolution spatiale et renforce le rapport signal sur bruit. Dans le cadre de la photodiode à localisation, sa résolution énergétique intrinsèque dépend, en plus du bruit équivalent à la charge ENC, des fluctuations statistiques lors du processus de création de paire électron-trou.

$$R_E = \frac{\Delta E}{E} = 2.36 \cdot \frac{W}{E} \cdot \sqrt{\frac{FE}{W} + 2(ENC)^2} \quad (10)$$

où  $E$  est l'énergie déposée dans le détecteur,  $W$  l'énergie de création de paire électron-trou et  $F$  le facteur de Fano qui caractérise le processus d'ionisation dans le silicium ( $F=0.12$ ).

La résolution en énergie de la photodiode dépend principalement du bruit équivalent à la charge qui reflète les bruits issus du détecteur mais également celui de l'électronique associée. D'après la relation (10), la résolution en énergie à 5.5 MeV ( $^{241}\text{Am}$ ) est de 5.4 % sur la couche phosphore et de 4 % sur la couche bore. Les valeurs obtenues expérimentalement à la même énergie sont très proches des valeurs théoriques et sont de 4.5 % et 3 % pour respectivement la couche phosphore et la couche bore. La différence de résolution énergétique entre ces deux couches est bien évidemment liée à la résistance de surface  $R_s$  qui contribue, d'après l'équation (6), à l'amplitude de la charge équivalente au bruit ENC.



**Figure II.12** : Spectre en énergie du PSD mesuré sur la couche bore avec une tri-source  $\alpha$   $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$  et  $^{244}\text{Cm}$ .

### 3.1.2 Le tube intensificateur d'image

Comme nous l'avons vu précédemment, la résolution spatiale de la photodiode à localisation dépend de l'énergie déposée dans le silicium. D'après la relation (5), il faut déposer environ 4 MeV dans le silicium pour obtenir une résolution spatiale de l'ordre de 1mm. Or, dans le cas de l'absorption d'une particule  $\gamma$  de 140 keV ( $^{99m}\text{Tc}$ ) dans un scintillateur inorganique, l'énergie restituée sous forme lumineuse ne peut atteindre cet ordre de grandeur en raison du faible nombre de photons de scintillations créés. Par exemple, dans le cas d'un scintillateur NaI(Tl) couramment utilisé en radio-imagerie, l'énergie déposée dans la zone de déplétion de la photodiode serait au maximum de 8 keV. Le tube intensificateur d'image a donc pour fonction d'amplifier la brillance du spot lumineux à la sortie du cristal scintillant d'un facteur supérieur à 500 afin d'optimiser la résolution spatiale de la photodiode.

#### 3.1.2.1 Principe de fonctionnement

Le tube intensificateur d'image est constitué d'une photocathode, d'un double étage de galette à micro-canaux et d'un écran de phosphore. La photocathode convertit le flux de photons incidents en un nombre proportionnel de photoélectrons. Ceux-ci sont multipliés au sein d'un double étage de galette de micro-canaux puis accélérés pour être focalisés par effet de proximité sur l'écran de phosphore. Celui-ci convertit ensuite le flux d'électrons en photons et permet ainsi de restituer une image optique intensifiée de l'objet initial de faible luminosité. Le tube intensificateur d'image utilisé pour la réalisation de la caméra POCI est un tube HAMAMATSU de type V5182U-06W/p-47 de 42 mm de diamètre avec des dimensions externes de 72 mm de diamètre et 19 mm de haut.

#### 3.1.2.2 Les caractéristiques du tube intensificateur d'image

Nous allons rappeler brièvement dans cette partie les principales caractéristiques, élément par élément, du tube intensificateur d'image retenu, en justifiant les choix réalisés par rapport aux contraintes imposées par la radio-imagerie compact haute résolution.

- L'ensemble fenêtre d'entrée/photocathode : La fenêtre d'entrée du tube HAMAMATSU est en micro-fibres optiques droites d'une dizaine de  $\mu\text{m}$  de diamètre. Par rapport au fenêtre en verre, ce type de matériau présente l'avantage de limiter la dispersion de la lumière provenant du scintillateur. Nous verrons au paragraphe 3.3.2 que cette dispersion influence très significativement la résolution et la linéarité spatiale d'un système de radio-imagerie. Le choix de la fenêtre en micro-fibre a donc été guidé par la volonté de favoriser les performances spatiales de la caméra au détriment toutefois de la collection de la lumière et donc des performances spectroscopiques. La photocathode utilisée est une photocathode bialcaline avec un rendement quantique maximal de 13 % à 420 nm. Cette longueur d'onde maximale de sensibilité est adaptée aux spectres d'émission de la plupart des scintillateurs inorganiques utilisés en imagerie  $\gamma$ , ce qui permet d'optimiser l'énergie transmise à la photodiode et autorise également une grande versatilité de configurations des têtes de détection gamma.

- Les galettes à micro-canaux (MCP<sup>1</sup>) : Ces galettes sont responsables de la multiplication des électrons par émission secondaire. A tension appliquée constante entre la photocathode et l'étage de multiplication, le nombre de galettes détermine le gain électron / électron du système d'amplification, c'est à dire le rapport entre le nombre de photoélectrons incidents et le nombre d'électrons stimulant l'écran de phosphore. Compte tenu de l'amplification nécessaire pour obtenir une résolution spatiale de l'ordre du millimètre au niveau de la photodiode, nous avons choisi d'utiliser deux galettes MCP. En effet, s'il est envisageable d'obtenir des gains supérieurs à 500 avec un simple MCP, cette solution s'accompagne généralement d'une instabilité de fonctionnement du tube et d'une diminution de sa durée de vie. Le gain électron/électron du tube intensificateur d'image utilisé est typiquement de l'ordre de  $3 \cdot 10^5$  pour une tension de polarisation de 1600 V.

- L'écran de phosphore : Cet écran est caractérisé par son rendement lumineux mais également par son spectre d'émission qui doit être adapté à la sensibilité spectrale de la photodiode. La période de décroissance de l'écran, qui définit la durée mise par la luminescence pour décroître de 36 % par rapport à sa valeur crête initiale, doit également être choisie courte devant la constante de temps de la photodiode (de l'ordre de la  $\mu s$ ). Cette condition permet en effet de diminuer la constante de temps de mise en forme des amplifiltres et donc d'optimiser la résolution spatiale de la photodiode tout en limitant le déficit balistique (§ 3.1.1.2.a). En considérant l'ensemble de ces contraintes, notre choix s'est porté sur un écran de phosphore de type P47 ( $Y_2SiO_5:Ce$ ) de 80 ns de période de décroissance et possédant une longueur d'onde maximale d'émission à 410 nm. Polarisé à 6000 V, le rendement de scintillation de cet écran est de 50 photons/électron.

En régime standard de fonctionnement (tension de 1600 V entre la photocathode et la deuxième galette de micro-canaux et de 6000 V entre la deuxième galette et l'écran de phosphore), le gain photon/photon du tube HAMAMATSU est de l'ordre de  $2 \cdot 10^6$ .

### 3.1.3 Les performances intrinsèques de l'IPSD

La caractérisation des performances intrinsèques de la photodiode à localisation intensifiée a été réalisée en utilisant un radio-isotope émetteur  $\alpha$  ( $^{241}Am$ ) qui, en interagissant dans un scintillateur organique de faible épaisseur, dépose localement son énergie au niveau de la fenêtre d'entrée du tube. Le scintillateur utilisé était du silicate d'Yttrium de 30  $\mu m$  d'épaisseur. L'électronique de lecture utilisée pour cette caractérisation était la même que celle utilisée pour étudier la photodiode, c'est à dire des pré-amplificateurs de charge ORTEC 125 et des amplifiltres ORTEC 855. Nous présenterons tout d'abord la réponse spatiale de l'IPSD en termes de résolution et de linéarité, puis nous discuterons des performances énergétiques du système de détection.

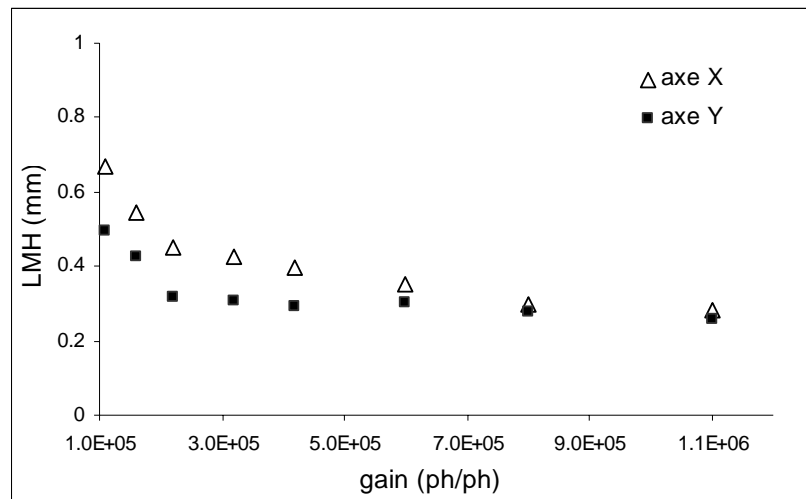
#### 3.1.3.1 Résolution spatiale

La résolution spatiale intrinsèque de l'IPSD a été évaluée en plaçant la source d' $^{241}Am$  à 15 cm d'une grille de collimation positionnée au contact du scintillateur. Celle-ci était constituée de trous de 300  $\mu m$  de diamètre espacés centre à centre de 3 mm.

---

<sup>1</sup> Micro-Channel Plates





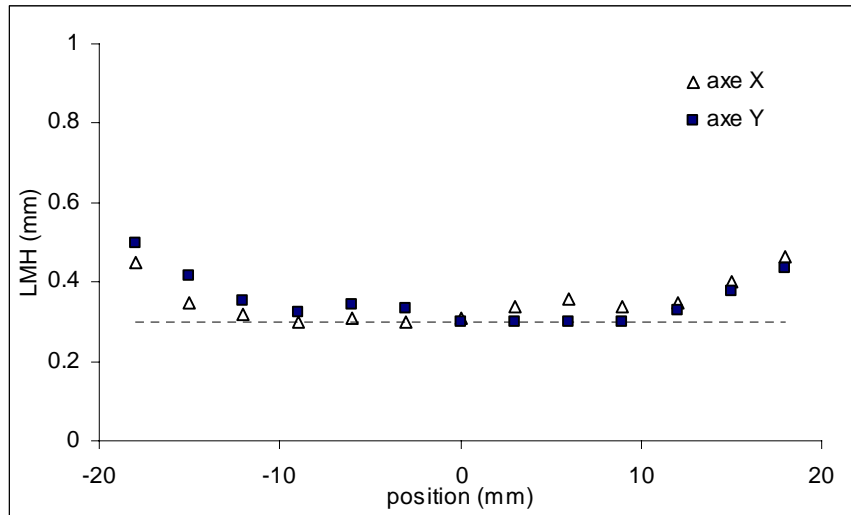
**Figure II.13 :** Variation de la résolution spatiale de l'IPSD en fonction du gain du tube intensificateur.

a) *Influence du gain du tube intensificateur d'image*

Comme nous l'avons évoqué dans la partie précédente, la tension appliquée entre la photocathode et les MCPs et donc le gain du tube permettent d'augmenter le dépôt d'énergie (sous forme lumineuse) dans la zone de déplétion de la photodiode. Nous avons donc évalué l'influence du gain électronique du tube intensificateur d'image sur la résolution intrinsèque de l'IPSD (la tension appliquée entre les galettes à micro-canaux et l'écran de phosphore étant fixés à 5000V). Pour cela, les résolutions spatiales ont été mesurées selon l'axe des X et des Y avec la grille de collimation positionnée au centre de la fenêtre d'entrée du tube (trous de 300μm de diamètre espacés centre à centre de 3 mm). Les valeurs ainsi obtenues en fonction du gain du tube sont présentées sur la figure II.13. On observe que la résolution spatiale intrinsèque est inversement proportionnelle au gain du tube et donc à l'énergie déposée dans la zone déplétée de la photodiode. Cette observation est conforme à ce qui était attendu d'après la relation (5) (§ 3.1.1.2). On peut également remarquer la différence attendue entre les résolutions spatiales mesurées suivant X (couche phosphore) et celles mesurées suivant Y (couche bore) en raison de la différence de résistivité de ces couches. Néanmoins, leurs valeurs convergent pour un gain de l'ordre de  $1.1 \cdot 10^6$  ph/ph. C'est donc ce gain qui a été choisi pour le fonctionnement en routine du tube intensificateur d'image. Les résolutions spatiales correspondantes sont de 300μm suivant l'axe Y et de 320μm suivant l'axe X.

b) *Variation de la résolution spatiale en fonction de la position*

Après avoir déterminé le gain du tube intensificateur d'image optimisant les résolutions spatiales de l'IPSD, nous avons mesuré les variations de la résolution en fonction de la position du point source sur la fenêtre d'entrée du tube intensificateur. Plus précisément, nous avons fait varier la position selon l'axe des X pour Y=0 et inversement. Les valeurs ainsi obtenues sont présentées sur la figure II.14. Nous pouvons observer que quelque soit l'axe considéré, la résolution spatiale est de



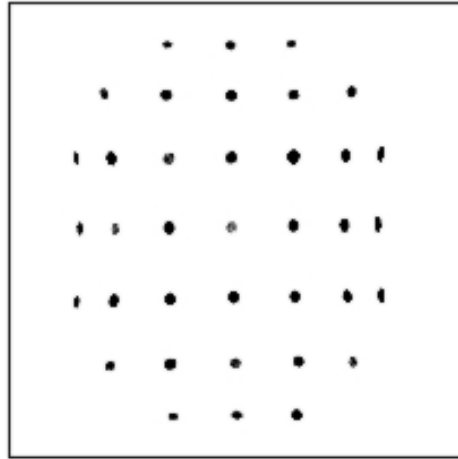
**Figure II.14 :** Variation de la résolution spatiale de l'IPSD en fonction de la position de la source.

l'ordre de 300 $\mu$ m pour une région centrale du détecteur inscrite dans un cercle de 25 mm de diamètre puis se dégrade jusqu'à 500 $\mu$ m en périphérie du tube. Cette augmentation de la résolution spatiale sur les bords provient d'une part des performances intrinsèques de la photodiode (dégradation d'un facteur  $\sqrt{2}$  entre le centre et le bord du détecteur) et d'autre part d'une diminution du gain du tube intensificateur d'image en périphérie de la zone d'analyse liée à une inhomogénéité de la sensibilité de la photocathode.

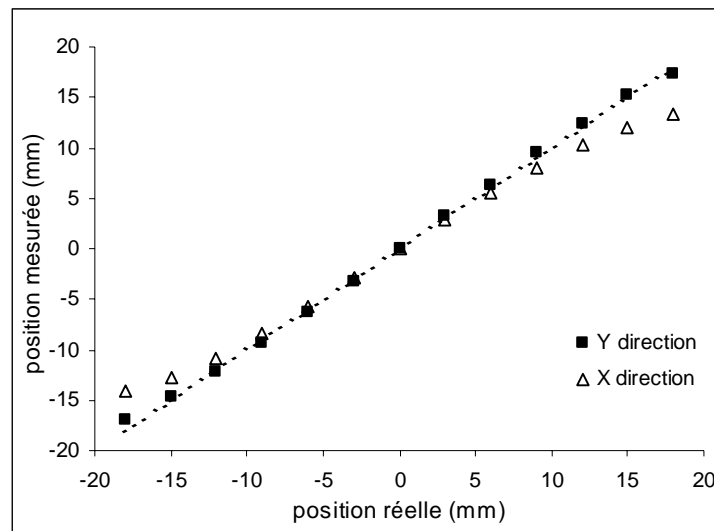
### 3.1.3.2 Linéarité spatiale

Nous avons également étudié la linéarité de la réponse de l'IPSD qui, en considérant le principe de fonctionnement du tube intensificateur, doit être principalement limitée par la réponse spatiale de la photodiode. L'image présentée sur la figure II.15 a été obtenue en utilisant une grille de collimation constituée de trous de 1 mm de diamètre espacés centre à centre de 6 mm. On observe sur cette image la même figure de distorsion que celle obtenue lors de l'étude des performances intrinsèques de la photodiode, c'est à dire un resserrement plus important selon l'axe des X (couche phosphore) que selon l'axe Y (couche bore).

Pour quantifier plus précisément la linéarité de l'IPSD, nous avons comparé les positions réelles des trous à celles mesurées. La méthodologie employée dans ce contexte a été la même que celle utilisée pour déterminer la variation de la résolution spatiale en fonction de la position : utilisation de la grille avec des trous de 300 $\mu$ m de diamètre espacés de 3 mm. Cette comparaison reportée sur la figure II.16 permet d'établir une excellente réponse spatiale de la photodiode en terme de linéarité pour une région centrale inscrite dans un cercle de 27 mm de diamètre (seule une légère compression homothétique, distorsion linéaire, apparaît dans cette région sur la voie X). Au-delà de cette zone, la non linéarité ou l'écart entre les positions réelles et mesurées est estimée au maximum à 12%. La comparaison de la linéarité spatiale de l'IPSD et de la photodiode permet également de confirmer que le tube n'introduit pas de distorsion supplémentaire.



**Figure II.15 :** Image obtenue avec l'IPSD d'une matrice de  $6 \times 6$  trous d'1mm de diamètre espacés de 6 mm et éclairée par une source d' $^{241}\text{Am}$ .



**Figure II.16 :** Linéarité spatiale de l'IPSD : comparaison de la position mesurée en fonction de la position réelle de la source. La linéarité intrinsèque de la photodiode est également représentée.

### 3.1.3.3 Résolution énergétique

La résolution énergétique intrinsèque de l'IPSD a été mesurée en utilisant un scintillateur organique (NE102A) dont l'épaisseur de 500 $\mu\text{m}$  garantit le dépôt total de l'énergie de l' $^{241}\text{Am}$ . La résolution énergétique ainsi obtenue est de 13% à 5.5 MeV et est identique sur les couches bore et phosphore. La dégradation de la résolution en énergie par rapport à celle de la photodiode (4.5% à la même énergie) résulte des fluctuations statistiques issues des différents étages de conversion du tube intensificateur (photocathode et écran de phosphore) et de l'étage de multiplication au niveau des galettes micro-canaux. Ces fluctuations sont dominantes par rapport à celles provenant de la photodiode, ce qui explique la convergence des valeurs de la résolution énergétique mesurées sur les deux couches du détecteur.

Une étude réalisée précédemment [1] a montré que les fluctuations sur le signal en énergie étaient principalement dominées par le processus de conversion photon/électron au niveau de la photocathode. Pour améliorer les performances spectrométriques de l'IPSD, il est donc nécessaire d'optimiser le rendement quantique de l'ensemble fenêtre d'entrée/photocathode. Une solution consiste à remplacer la fenêtre en fibre optique par une fenêtre en verre. Le gain en photons est alors supérieur à 2 mais s'accompagne d'une dispersion de la lumière incidente et donc d'une dégradation de la résolution spatiale.

### 3.1.4 Conclusion

La caractérisation de l'IPSD a permis de mettre en évidence les excellentes performances spatiales intrinsèques du dispositif avec une résolution de  $300\mu\text{m}$  au centre de l'image et de  $500\mu\text{m}$  à sa périphérie et une très bonne linéarité dans un diamètre de 27 mm. Les études réalisées sur la photodiode à localisation bidimensionnelle nous ont également permis d'identifier l'existence d'un couplage entre les couches résistives de la photodiode entraînant une distorsion plus importante sur la couche phosphore. Cette compréhension des fondements théoriques du fonctionnement du PSD nous permet de définir aujourd'hui les caractéristiques optimales de ce type de détecteur dans le cadre de l'élaboration d'un imageur  $\gamma$  per-opératoire.

Une photodiode possédant une résistance de  $4\text{ k}\Omega$  sur ses deux couches sera ainsi implantée dans la prochaine version de la caméra POCI. Ce détecteur nous permettra d'obtenir une réponse spatiale équivalente sur les voies X et Y avec une linéarité identique à celle rapportée pour la voie Y (couche bore) de la photodiode actuellement utilisée (figure II.7). Cette amélioration significative de la linéarité se fera évidemment au détriment de la résolution spatiale intrinsèque du PSD suivant l'axe X. Toutefois, l'étude des performances de l'IPSD a montré que cette grandeur n'était pas le paramètre limitant dans la résolution spatiale globale de la photodiode intensifiée (figure II.14).

Au-delà de ses excellentes performances spatiales intrinsèques de détection, le mode de lecture très simple de l'IPSD est également parfaitement adapté à l'élaboration d'un imageur  $\gamma$  haute résolution miniaturisé. Avant de présenter les caractéristiques des têtes de détection  $\gamma$  interchangeables couplées à l'IPSD pour former la caméra POCI, nous allons présenter la chaîne électronique d'acquisition spécifiquement développée pour optimiser les performances de la photodiode à localisation intensifiée et pour minimiser l'encombrement du dispositif d'acquisition.

## 3.2 L'électronique d'acquisition

Lorsqu'une particule  $\gamma$  interagit dans le scintillateur, sa position est déterminée par un barycentrage réalisé à partir des charges collectées sur chacune des quatre électrodes de la photodiode à localisation intensifiée. Pour cela, les signaux bruts sont traités et mis en forme par une chaîne électronique constituée de quatre voies indépendantes comprenant chacune un pré-amplificateur de charge et un amplifitre de mise en forme. Après numérisation, les données sont ensuite traitées en temps réel pour la reconstruction de l'image sur un ordinateur. Dans le cadre de la réalisation de la caméra POCI, la chaîne de lecture a fait l'objet d'un développement particulier visant à aboutir à une électronique adaptée aux caractéristiques de la photodiode et compatible avec un dispositif compact et facilement transportable.

### 3.2.1 Les pré-amplificateurs de charges

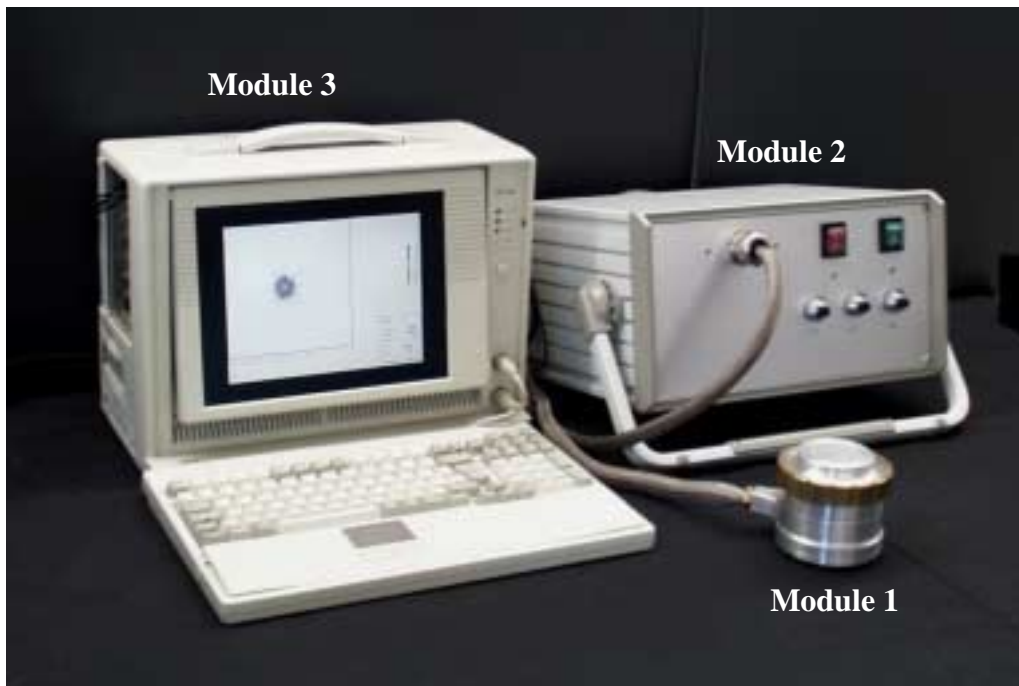
Le pré-amplificateur de charge (PAC) a pour fonction de prélever et d'intégrer le courant de dérive induit sur l'électrode de la photodiode puis de le convertir en tension. De manière générale, la quantité de courant prélevée sur les couches résistives de la photodiode par les PACs doit être optimisée pour ne pas introduire un déficit balistique supplémentaire (en plus de celui déjà induit par les amplifiltres) qui entraînerait une dégradation de la linéarité sur la position. Pour cela, l'impédance d'entrée des PACs vue par le courant de dérive doit être faible. Dans la pratique, cette condition est difficile à mettre en oeuvre puisqu'elle nécessite une forte consommation. Elle a pu cependant être obtenue en développant des PACs élaborés sur le principe d'un montage en base commune. Ces PACs, développés par le service électronique physique de l'IPN et plus particulièrement par Maurice Cohen Solal, ont une impédance d'entrée de  $10\ \Omega$  et présentent une constante de temps de décroissance de  $30\ \mu\text{s}$  et d'un gain interne de  $30\text{mV}$  par  $\text{MeV}$  déposé dans la zone déplétée de la photodiode. Les tests de ces PACs ont permis de mettre en évidence des performances en terme de linéarité identiques à celles obtenues avec les modules ORTEC 125 utilisés pour la caractérisation de l'IPSD décrite au paragraphe 3.1.3.

Dans le cadre de la réalisation de la caméra POCI, les PACs sont fixés au support de la photodiode à localisation pour limiter les effets capacitifs des câbles sur de grandes distances. Une carte en technologie CMS regroupant les quatre voies de lecture a donc été réalisée pour assurer un encombrement minimal afin d'être introduite dans le boîtier mécanique de la caméra POCI (cf. schéma II.16 module 1). Un effort a également été réalisé pour minimiser la consommation des PACs et pour limiter ainsi l'échauffement de la photodiode à l'origine de l'augmentation du bruit associé au courant de fuite et du bruit thermique (relations (7) et (8)). A titre de comparaison, la consommation des PACs développés pour la caméra POCI est de  $0.75\ \text{mW}$  par voie et celle des PACs ORTEC 125 utilisés pour la caractérisation de la photodiode est de  $1\ \text{W}$  par voie.

### 3.2.2 Les amplificateurs de mise en forme

Les signaux convertis en tension par les PACs sont ensuite filtrés, amplifiés et mis en forme par des amplificateurs qui conditionnent, de manière générale, le rapport signal sur bruit électronique. Les amplificateurs ont donc fait également l'objet d'une étude et d'un développement particulier pour optimiser ce rapport.

Afin de limiter l'intégration du bruit équivalent en charge (ENC) et donc la dégradation de la résolution spatiale, il est nécessaire que la raideur du filtre passe bande soit élevée et que sa largeur soit la plus courte possible. Ces conditions peuvent toutefois entraîner un important déficit balistique et donc une augmentation de la distorsion de l'IPSD. Des simulations numériques réalisées sous le logiciel Pspice à l'image de celles présentées dans le paragraphe 3.1.1.2b ont permis de déterminer le type de filtre le mieux adapté au compromis résolution/linéarité spatiale pour des signaux de temps de montée allant de  $0,5$  à  $1,5\ \mu\text{s}$  (lorsque la particule interagit au niveau de l'électrode ou sur l'électrode opposée). Cet amplificateur de mise en forme est un filtre trapézoïdale avec une constante de temps caractéristique de  $0,5\ \mu\text{s}$  et une largeur de  $2\ \mu\text{s}$  [6].

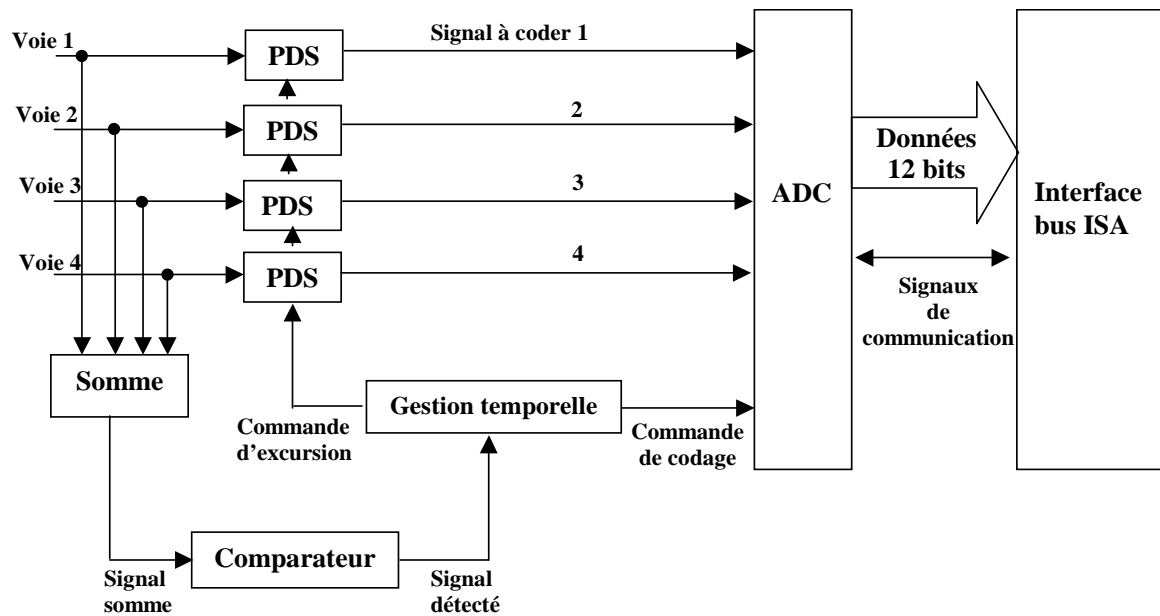


**Figure II.17** : Dispositif complet de l'imageur POCI : **module 1** : la caméra POCI ; **module 2** : boîtier regroupant les alimentations de l'IPSD et les amplifiltres ; **module 3** : PC transportable.

Les quatre amplificateurs trapézoïdaux ont été réalisés en technologie CMS et sont disposés à l'extérieur de la caméra POCI, dans un module regroupant également les alimentations haute et basse tension de l'IPSD et des PACs. Ce boîtier externe transportable est présenté sur la figure II.17. Les quatre signaux récupérés à la sortie des PACs sont transmis au module externe d'amplification par un faisceau de câbles de 5 mètres de long qui achemine également les tensions d'alimentation jusqu'à la tête de détection gamma.

### 3.2.3 La carte d'acquisition

Les signaux mis en forme par les amplificateurs sont ensuite acheminés jusqu'à une carte d'acquisition pour être numérisés. Le schéma de principe du traitement des signaux est présenté sur la figure II.18. Les quatre signaux sont tout d'abord adaptés aux entrées du convertisseur A/N par un amplificateur de gain unité. Leur somme, proportionnelle à l'énergie déposée dans le scintillateur, est ensuite réalisée puis validée par un comparateur, lorsque sa valeur dépasse un seuil ajustable dont la tension est supérieure au bruit électronique. En cas de validation, deux signaux logiques sont générés. L'un déclenche la recherche et la mémorisation de l'amplitude maximale de chaque signal par les quatre modules détecteurs de crête (PDS) et l'autre autorise la numérisation. Le convertisseur A/N (ADC) est un multiplexeur analogique qui dispose à sa sortie d'un registre à décalage dans lequel les quatre valeurs numériques sont stockées. Il possède une dynamique à l'entrée couvrant la plage de  $\pm 12$  V. La durée de la numérisation des signaux est de 30  $\mu$ s. En fin de codage, l'ADC positionne une interruption sur le bus PC (de type ISA) afin que celui-ci lise les données numériques (12 bits). Une fois la conversion terminée, l'énergie et les coordonnées X et Y du barycentre du paquet de photons sont extraites. La reconstruction de l'image radioactive est réalisée en temps réel par un programme



**PDS** : Acronyme anglais de Pick Detector and Stretcher

**ADC** : Acronyme anglais de Analog to Digital Converter

**Figure II.18** : Schéma de principe du traitement des signaux de la caméra POCI

d'acquisition développé dans le laboratoire. Celui-ci offre la possibilité d'accéder à différents modes d'acquisition (rafraîchissement automatique ou manuelle de l'image) et permet de réaliser une sélection en énergie autour du pic photoélectrique afin de s'affranchir des événements ayant diffusés dans les tissus par effet Compton.

La carte et le programme d'acquisition peuvent traiter environ 1000 événements par seconde. Cette limite n'est pas contraignante dans le cadre des applications médicales et biologiques en raison des faibles activités délivrées.

### 3.3 La tête de détection gamma

La tête de détection d'une gamma-caméra est traditionnellement constituée d'un collimateur couplé à un scintillateur inorganique. Dans le cadre de l'utilisation de l'imageur POCI pour des applications tant cliniques que biologiques, nous avons étudié et développé différentes têtes de détection. Nous allons présenter dans cette partie les études théoriques et expérimentales réalisées pour déterminer les configurations optimales des scintillateurs et des collimateurs en fonction des différentes utilisations visées.

#### 3.3.1 Le scintillateur

Le scintillateur permet de convertir l'énergie d'une particule  $\gamma$  incidente en un flux lumineux directement exploitable par des détecteurs photosensibles comme les photomultiplicateurs et dans

notre cas, par la photodiode à localisation intensifiée. Le choix de la nature, de la géométrie mais également du revêtement du scintillateur résulte d'un compromis entre l'efficacité d'absorption, la résolution énergétique et la réponse spatiale du système de radio-imagerie en termes de résolution et de linéarité. Dans ce paragraphe, nous rappellerons brièvement les caractéristiques physiques du scintillateur CsI(Na) retenu pour l'imageur  $\gamma$  per-opérateur POCI. L'étude et la caractérisation des performances de ce scintillateur en fonction de son revêtement seront ensuite détaillées.

### 3.3.1.1 Choix du scintillateur

Le choix de la nature et de l'épaisseur du scintillateur a été réalisé en tenant compte des propriétés de la photodiode à localisation intensifiée et des contraintes imposées par la technique de détection per-opérateur.

Pour optimiser la quantité d'énergie déposée dans la zone déplétée de la photodiode et donc pour améliorer les résolutions spatiale et énergétique, ce scintillateur doit tout d'abord présenter une longueur d'onde d'émission adaptée au maximum de la sensibilité spectrale du tube intensificateur (420 nm) et un rendement de scintillation le plus élevé possible. Son temps de décroissance doit également être inférieur à celui de l'IPSD afin de pouvoir limiter la constante de temps de mise en forme des amplifiltres et améliorer ainsi les résolutions spatiale et énergétique (cf. § 3.1.1.1 a). Du point de vue de la détection des rayonnements  $\gamma$ , le scintillateur doit également posséder une densité importante pour renforcer son efficacité d'absorption et un numéro atomique élevé pour favoriser la section efficace photoélectrique.

Les études réalisées lors du développement du premier prototype de l'imageur POCI ont permis de converger vers un scintillateur CsI(Na) de 3 mm d'épaisseur répondant aux contraintes précédemment énoncées. Celui-ci a été retenu préférentiellement au NaI(Tl) car il présente une plus grande efficacité d'absorption à 140 keV (77 % contre 60 %) et est moins hygroscopique. Cette dernière propriété permet, comme nous le verrons au paragraphe suivant, de minimiser l'épaisseur de la fenêtre en verre utilisée pour sceller hermétiquement le scintillateur et qui est à l'origine d'une dispersion importante des photons dégradant la réponse spatiale de l'imageur. Les propriétés de détection du CsI(Na) sont résumées dans le tableau II.1 et comparées à celles du NaI(Tl).

	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Z	Rendement lumineux (ph/KeV)	$\lambda_{\text{max}}$ émission (nm)	Constante de temps de décroissance (ns)
<b>NaI(Tl)</b>	3,67	53-11	37,7	410	230
<b>CsI(Na)</b>	4,51	55-53	38,5	420	630

**Tableau II. 1:** Caractéristiques des scintillateurs CsI(Na) et NaI(Tl).

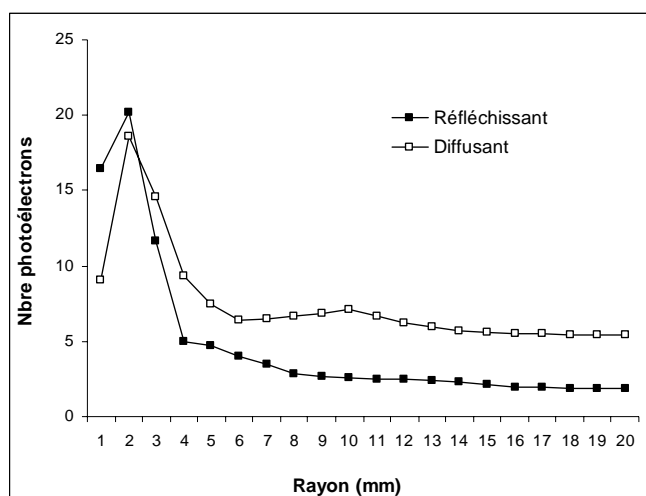
Si les performances intrinsèques du scintillateur dépendent de sa nature et de sa géométrie, elles sont également conditionnées par le traitement de ses surfaces au niveau des bords latéraux et plus particulièrement au niveau de sa face d'entrée.



## 3.3.1.2 Etude de l'influence du revêtement sur les performances du cristal scintillant

Les différents types de revêtement des surfaces d'un cristal peuvent être de nature absorbante, réfléchissante ou diffusante et visent à optimiser les performances du scintillateur en termes de résolution énergétique et de résolution spatiale. Le revêtement d'un scintillateur agit en effet de manière prépondérante sur le nombre de photons récupérés à la sortie d'un cristal et sur leur distribution. Dans ce contexte, nous avons étudié et quantifié l'influence des revêtements de type réfléchissant et diffusant sur les surfaces d'entrée de deux scintillateurs CsI(Na) de 42 mm de diamètre et de 3 mm d'épaisseur (avec pour revêtement latéral commun un matériau absorbant). Le premier scintillateur est conditionné de façon classique dans un boîtier hermétique équipé d'une fenêtre en verre de 1 mm d'épaisseur. Son revêtement supérieur diffusant, réalisé à partir d'une feuille d'aluminium striée, est couplé au cristal par l'intermédiaire d'un gap d'air. La géométrie et le revêtement du second scintillateur CsI(Na) ont été optimisés afin de limiter la dispersion de la lumière en sortie du scintillateur et de favoriser ainsi la résolution spatiale de l'imageur POCL. Ce scintillateur est recouvert d'un film de parylène de 25  $\mu\text{m}$  d'épaisseur garantissant la protection du cristal contre l'hydratation et possède un revêtement réfléchissant réalisé à partir d'une feuille de milar aluminisé couplée au cristal avec une graisse optique d'indice 1.5.

Pour étudier et quantifier l'influence du revêtement du scintillateur sur la quantité de lumière récupérée à sa sortie et sur sa dispersion, l'approche méthodologique a consisté à intercaler différents masques opaques à la lumière entre les scintillateurs et un photomultiplicateur. Pour accéder à la distribution des photons en sortie du cristal, ces masques ont été réalisés à partir d'un disque noir de 42 mm de diamètre percés d'une ouverture centrale allant de 1 à 20 mm de rayon par pas de 1 mm. Les mesures ont été réalisées avec un écran en plomb de 1 cm d'épaisseur percé d'un trou central de 1 mm et éclairé par une source de  $^{57}\text{Co}$  (122keV). L'écran de plomb est directement placé au contact du scintillateur. La quantité de lumière intégrée sur chaque ouverture des différents masques a été ensuite mesurée en relevant la position du pic photoélectrique sur le spectre en énergie du  $^{57}\text{Co}$ . En soustrayant la quantité de lumière intégrée par deux masques successifs de rayon  $r$  et  $(r-1)$  mm (lumière contenue dans un disque de rayon  $(r-1)$  mm et d'épaisseur 1 mm), on détermine enfin la distribution spatiale des photons en fonction de la distance radiale  $r$  par rapport au point d'interaction du rayonnement incident.



**Figure II.19:** Distribution de la lumière récupérée à la sortie du scintillateur en fonction de la distance radiale par rapport au point d'interaction du rayonnement incident. Ces mesures ont été réalisées avec une source de  $^{57}\text{Co}$  collimatée avec un trou de 1 mm de diamètre

La figure II.19 présente la quantité de lumière récupérée à la sortie des deux scintillateurs étudiés en fonction de la distance radiale  $r$  par rapport à l'axe du cristal. La quantité de lumière est exprimée en nombre de photoélectrons. Nous pouvons tout d'abord constater, comme attendu, que la quantité totale de lumière récupérée par le scintillateur diffusant est plus importante que celle obtenue avec le revêtement réfléchissant (150 contre 95 photoélectrons). En modifiant les règles de la réflexion spéculaire, le scintillateur diffusant permet en effet de récupérer certains des photons « emprisonnés » dans le cristal par réflexion totale. Ce gain en nombre de photons collectés, qui va se traduire par une amélioration de la résolution énergétique, se fait toutefois au détriment de leur distribution spatiale à la sortie du cristal. Nous pouvons ainsi observer sur la figure II.19 que le revêtement réfléchissant concentre davantage la lumière que le traitement diffusant. Le pourcentage de lumière intégrée sur un disque de rayon 4 mm est de 56 % pour le revêtement réfléchissant et de 34 % pour le revêtement diffusant. La concentration moins importante de la lumière proche du point d'interaction du rayonnement incident s'accompagne pour le scintillateur diffusant d'une quantité plus importante de photons récupérés à la périphérie de la zone d'analyse. Ces queues de la distribution de photons en sortie du scintillateur jouent un rôle prépondérant sur la réponse spatiale du détecteur.

En effet, dans un système à localisation comme l'IPSD, la position d'interaction de la particule incidente est calculée en déterminant de manière indirecte le centroïde du paquet de photons récupéré à la sortie du scintillateur. Les photons situés dans ces queues vont donc influencer de façon conséquente sur le calcul du centroïde. Le nombre de photons au niveau des queues étant souvent faible, leur fluctuation statistique importante va tout d'abord entraîner une incertitude sur le calcul du centroïde et donc une dégradation de la résolution spatiale. La présence de ces queues est également à l'origine d'une distorsion spatiale dite optique. Les queues de la distribution des photons obtenue en sortie du scintillateur lorsqu'un événement interagit en périphérie du cristal vont en effet être « coupées » en raison de la taille limitée du scintillateur. Cette perte de photons provoque une dissymétrie de la distribution de la lumière récupérée par l'IPSD et donc un déplacement vers le centre de l'imageur de la position du centroïde déterminée par barycentrage. Cet effet est d'autant plus important que la contribution relative des queues sur le nombre total de photons collectés est grande et sera donc beaucoup plus marquée pour le scintillateur diffusant que pour le scintillateur réfléchissant, comme nous allons le voir au paragraphe suivant.

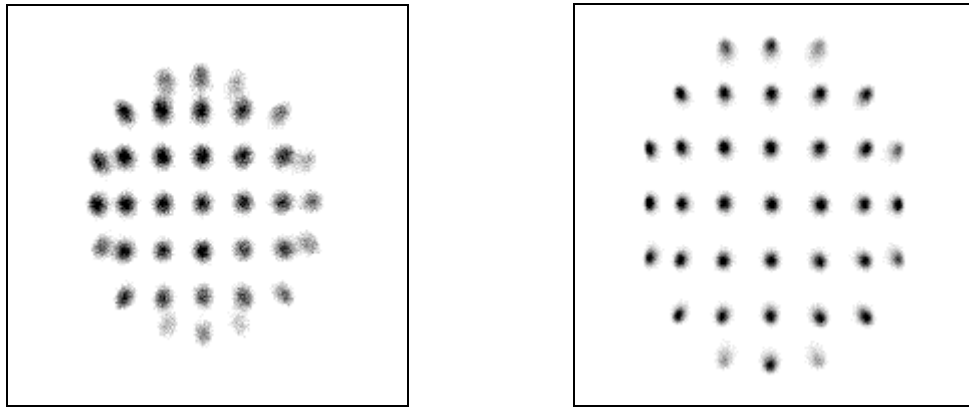
Nous allons à présent quantifier l'influence du revêtement des deux scintillateurs CsI(Na) sur les performances intrinsèques de la caméra POCI, c'est à dire sans collimateur.

### 3.3.1.3 Performances intrinsèques de la caméra POCI

Dans cette partie, nous présenterons les performances intrinsèques de la caméra POCI en termes de réponse spatiale et de résolution énergétique en fonction du scintillateur CsI(Na) utilisé dont les différentes caractéristiques ont été précédemment décrites.

#### a) Réponse spatiale

La réponse spatiale intrinsèque de la caméra POCI est caractérisée par sa résolution spatiale qui détermine son aptitude à distinguer deux sources aussi proches que possible et par sa linéarité spatiale qui traduit sa capacité à restituer une image de la source aussi fidèle que possible. Afin d'établir ces performances pour les deux scintillateurs CsI(Na), une matrice carrée de  $7 \times 7$  trous de 1 mm de



**Figure II.20 :** Images obtenues avec le CsI(Na) diffusant (à gauche) et avec le CsI(Na) réfléchissant (à droite) d'une matrice de  $7 \times 7$  trous d'1mm de diamètre espacés de 6 mm et éclairée par une source de  $^{57}\text{Co}$ .

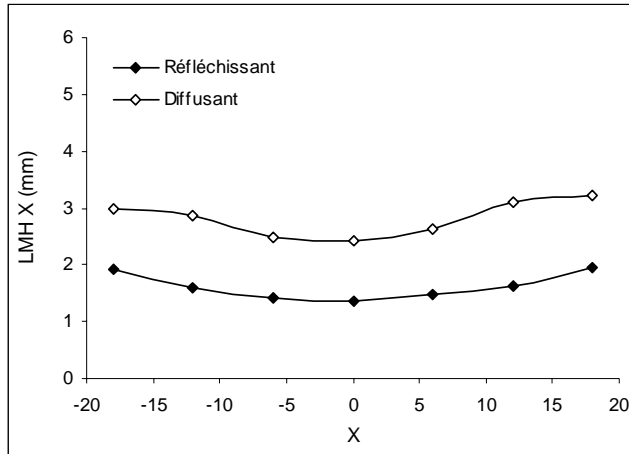
diamètre espacés centre à centre de 6 mm a été imagée en l'éclairant avec une source de  $^{57}\text{Co}$  (figure II.20). Chaque acquisition a été réalisée en utilisant une fenêtre en énergie de  $\pm 10\%$  autour du pic photoélectrique de 122 keV.

#### • La résolution spatiale

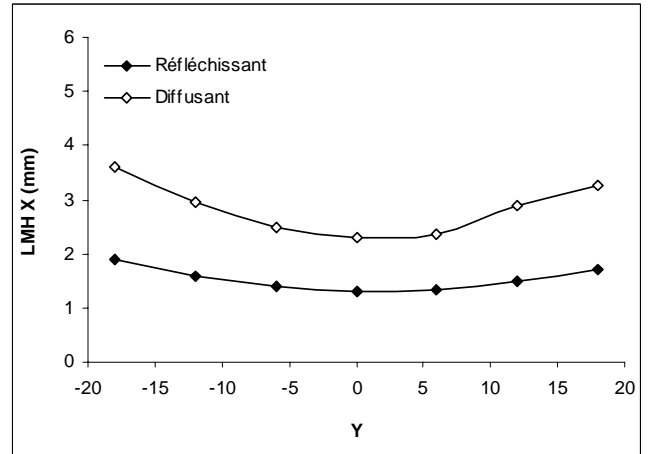
La résolution spatiale résulte de la contribution de différents processus physiques qui tendent à faire fluctuer la position d'une source ponctuelle autour d'une valeur moyenne. En raison de la haute résolution spatiale de l'IPSD (de l'ordre  $300\mu\text{m}$ ), la résolution spatiale intrinsèque de l'imageur dépend principalement du scintillateur utilisé qui conditionne la quantité et l'étalement de la lumière déposée dans la zone déplétée de la photodiode.

A partir des images de la figure II.20, nous avons déterminé la résolution intrinsèque de l'imageur en déterminant la largeur à mi-hauteur de chaque point source de la matrice. Les figures II.21 et II.22 représentent la variation de la résolution spatiale en fonction de la position de la source suivant les axes X et Y pour les deux types de scintillateurs CsI(Na). On observe, comme le laissaient prévoir les résultats du paragraphe 3.3.2.2, une meilleure résolution spatiale pour le scintillateur dont le revêtement est réfléchissant, avec une résolution au centre de 1.4 mm en X et de 1.3 mm en Y contre 2.4 et 2.3 mm pour le scintillateur diffusant. En déconvoluant de la taille du trou de 1 mm, les résolutions spatiales sont de 1 mm en X et 0.8 mm en Y pour le scintillateur réfléchissant et pour le diffusant de 2.2 mm en X et 2.1 mm.

Nous pouvons également remarquer sur ces courbes la dégradation de la résolution spatiale en périphérie du scintillateur, en raison de la perte de lumière importante engendrée par la coupure des queues de la distribution des photons à la sortie du cristal (cf. § 3.3.2.2).



**Figure II.21 :** Variation de la résolution spatiale en X en fonction de la position de la source. Valeurs obtenues pour les scintillateurs réfléchissant et diffusant.



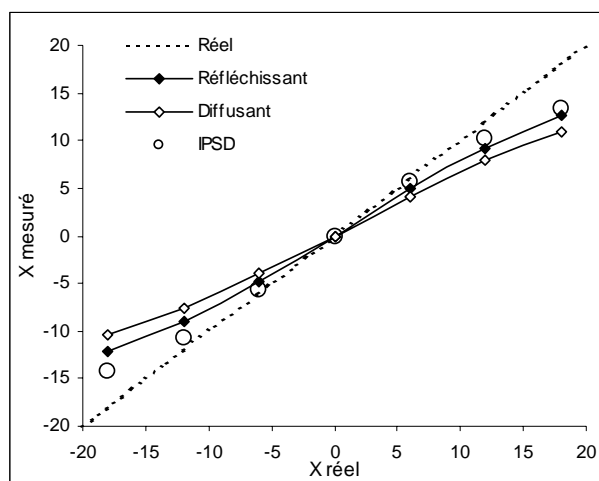
**Figure II.22 :** Variation de la résolution spatiale en Y en fonction de la position de la source. Valeurs obtenues pour les scintillateurs réfléchissant et diffusant.

### • La linéarité spatiale

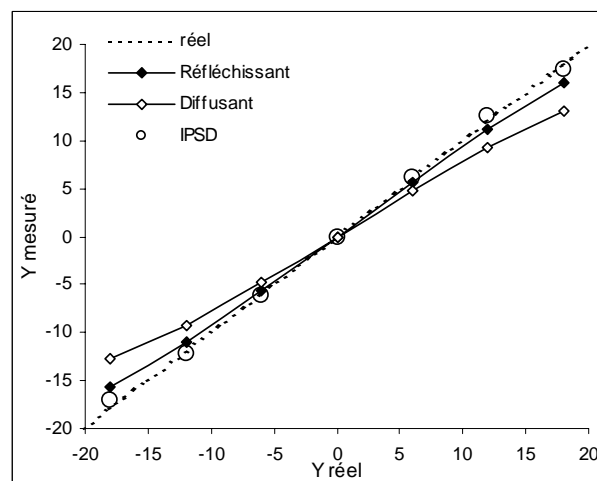
La linéarité spatiale intrinsèque de la caméra POCI découle d'une double contribution. Elle est liée à la fois à la distorsion intrinsèque de la photodiode à localisation, mais également à la distorsion d'origine optique engendrée par l'étalement de la lumière en sortie du scintillateur.

Sur les images présentées sur la figure II.20 et réalisées avec les scintillateurs réfléchissant et diffusant, on observe un resserrement global des images qui provient de la distorsion optique issue de la contribution des queues de la distribution de la lumière dans le calcul de la position (cf. § 3.3.2.2). Cet aspect est d'autant plus accentué avec le revêtement diffusant en raison de la quantité importante de lumière récupérée dans ces queues.

Pour quantifier la linéarité de la caméra POCI selon le revêtement utilisé, nous avons comparé les positions réelles des trous à celles mesurées. Cette comparaison reportée sur les figures II.23 et II.24 permet d'établir que le scintillateur avec le revêtement réfléchissant a une non linéarité inférieure à 8 % et à 3 % selon les axes X et Y pour une région inscrite dans un cercle de 24 mm de diamètre. Au-delà de cette zone, la non linéarité ou l'écart entre les positions réelles et mesurées est estimée au maximum à 15%. Pour le scintillateur avec un revêtement diffusant, la distorsion est de l'ordre de 13 % suivant X et de 9% suivant Y dans une zone centrale de 24 mm de diamètre et atteint 18.5 % au-delà. De manière générale, on constate que plus l'étalement de la lumière est optimisé et plus la linéarité spatiale intrinsèque de la caméra tend vers celle de l'IPSD. Ces résultats soulignent la nécessité de développer une nouvelle photodiode avec des couches faiblement résistives afin d'optimiser la linéarité intrinsèque de l'IPSD (cf. § 3.1.4).

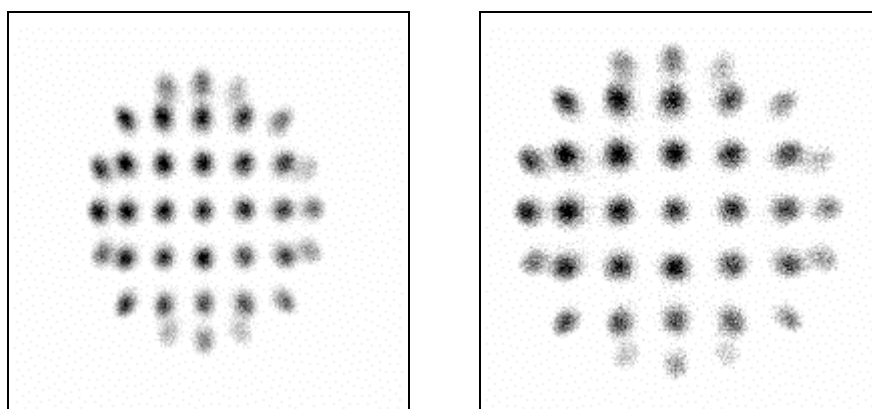


**Figure II.23 :** Linéarité spatiale en X de la caméra POCI : comparaison de la position mesurée en fonction de la position réelle de la source pour les configurations avec réfléchissant et diffusant.



**Figure II.24 :** Linéarité spatiale en Y de la caméra POCI : comparaison de la position mesurée en fonction de la position réelle de la source pour les configurations avec réfléchissant et diffusant.

Nous pouvons constater sur la figure II.20 que la distorsion des images obtenues avec les deux scintillateurs se manifeste principalement par un resserrement homothétique des événements détectés. Pour s'affranchir de ce comportement, il est possible d'appliquer un facteur de correction afin de dilater les images suivant les axes X et Y. Cette correction est appliquée en temps réel lors des acquisitions (cf. figures II.25).



**Figure II.25 :** Images obtenues avec le CsI(Na) diffusant avant correction (à gauche) et après correction (à droite) d'une matrice de  $7 \times 7$  trous d'1 mm de diamètre espacés de 6 mm et éclairée par une source de  $^{57}\text{Co}$ .

## b) La résolution en énergie

La résolution énergétique reflète la capacité de la gamma-caméra à rejeter les événements ayant diffusés par effet Compton dans les tissus. Cette capacité influence directement le contraste des images obtenues. La valeur de résolution énergétique dépend de la contribution de plusieurs processus physiques. Comme nous l'avons déjà indiqué précédemment (cf. § 3.1.2.2), le tube intensificateur d'image a un rôle prépondérant dans la valeur de la résolution en énergie puisqu'il est le siège de deux étages de conversion (au niveau de la photocathode et de l'écran de phosphore) et d'un étage de

multiplication (les doubles galettes à micro-canaux) qui augmentent la fluctuation du signal énergie délivré par l'IPSD. La réponse en énergie de la caméra est également liée au rendement lumineux et aux propriétés de collection de la lumière du scintillateur.

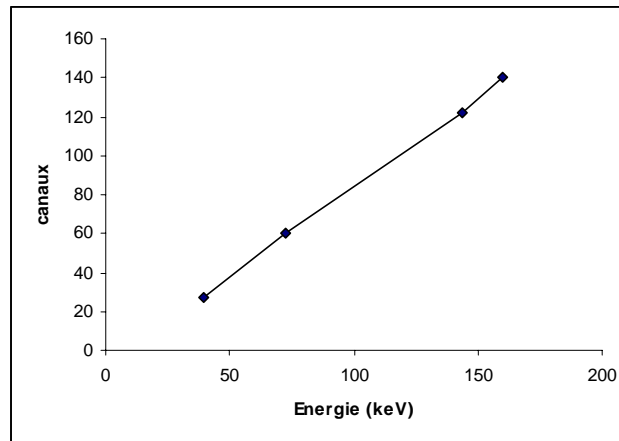
Pour caractériser la réponse énergétique de la caméra, des spectres en énergie ont été réalisés pour différentes sources radioactives collimatées avec un écran de plomb d'1 cm d'épaisseur et percé d'un trou central de 2 mm de diamètre. Les sources utilisées sont l' $^{125}\text{I}$  (27 keV), l' $^{241}\text{Am}$  (60 keV), le  $^{57}\text{Co}$  (122 keV) et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV). Les valeurs des différentes résolutions énergétiques mesurées avec la caméra POCI ont été comparées à celles obtenues à l'aide d'un photomultiplicateur. Ces valeurs sont résumées dans le tableau II.2. Elles confirment la forte dégradation de la résolution énergétique de la caméra POCI par rapport à celle mesurée avec un photomultiplicateur en raison principalement de la différence importante de rendement quantique de l'ensemble fenêtre d'entrée / photocathode (15 % contre 25 %) (cf. § 3.1.3.3). Par ailleurs, les résolutions mesurées avec la caméra démontrent également l'influence du revêtement du scintillateur sur la quantité de lumière collectée par le tube intensificateur d'image. En effet, la résolution énergétique mesurée à 122 keV est de 35 % pour le CsI(Na) avec un revêtement diffusant et de 40.6 % pour le réfléchissant. Cette perte de résolution énergétique n'est toutefois pas comme théoriquement attendue égale à la racine du rapport des quantités de lumière collectée par ces deux scintillateurs. Cela provient des défauts de linéarité du tube intensificateur qui dégrade la résolution énergétique.

	POCI		PM
	CsI(Na) réfléchissant	CsI(Na) diffusant	CsI(Na) diffusant
$^{125}\text{I}$ (27 keV)		68	
$^{241}\text{Am}$ (60keV)	57	46	29
$^{57}\text{Co}$ (122keV)	40,6	35	22
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV)	37	32	

**Tableau II.2 :** Résolutions énergétiques en % de l'imageur et du PM en fonction des scintillateurs utilisés.

Afin d'optimiser le rejet des événements ayant diffusés par effet Compton, un seuil en énergie est appliqué autour du pic photoélectrique. Ainsi, selon le revêtement utilisé, la fenêtre en énergie est fixée à  $\pm 25\%$  pour le réfléchissant et à  $\pm 10\%$  pour le diffusant (fenêtre de 103 keV à 177 keV).

On peut également constater sur la figure II.26 la bonne linéarité de réponse en énergie de la caméra POCI dans une gamme d'énergie allant de 27 keV ( $^{125}\text{I}$ ) à 140 keV ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).



**Figure II.26 :** Réponse en énergie de la caméra POCI avec le scintillateur diffusant.

#### 3.3.1.4 Discussion

Les performances intrinsèques de la caméra POCI peuvent être comparées à celles des autres imageurs per-opératoires actuellement développés. Sur le plan de la résolution spatiale, la caméra POCI offre des performances (1 mm pour le CsI(Na) réfléchissant et 2.2 mm pour le CsI(Na) diffusant) supérieures ou comparables aux solutions instrumentales basées sur des semi-conducteurs (2 mm pour la caméra ANZAI et 2.8 mm pour la caméra Eurorad [7]) ou sur des PSPMTs (2.2 mm pour la caméra développée par Porras [8], 2 mm pour celle de l'équipe de Pani [9] et enfin 1 mm pour la caméra HHC). D'un point de vue de la résolution en énergie, la caméra POCI (38 % pour le CsI(Na) réfléchissant et 32 % pour le CsI(Na) diffusant à 140 keV) offre, par contre, des performances inférieures à celles des autres caméras per-opératoires et plus particulièrement par rapport à celles élaborées autour de semi-conducteurs (6 % et 14 % à 140 keV). Les performances de la caméra POCI se rapprochent de celles de la caméra HHC qui à 140 keV a une résolution en énergie de 26 %.

Pour améliorer les performances spectroscopiques de l'imageur POCI, il est actuellement envisagé d'utiliser un tube intensificateur d'image avec une fenêtre d'entrée en verre. Cette configuration permettrait d'atteindre une résolution en énergie de l'ordre de 20% pour le CsI(Na) diffusant à 140keV.

### 3.3.2 Le système de collimation

Placé devant le scintillateur, le collimateur permet d'obtenir la distribution planaire de la radioactivité en sélectionnant les événements  $\gamma$  selon son ou ses axes préférentiel(s). Dans le cadre des systèmes de radio-imagerie planaire, le collimateur est l'élément décisif dans les performances de détection puisqu'il conditionne principalement la résolution spatiale de la caméra et son efficacité de détection. De manière générale, le choix des caractéristiques du collimateur (type de collimation, épaisseur, diamètre et forme des trous, densité du matériau utilisé) résulte d'un compromis entre le grandissement, la résolution spatiale et l'efficacité de détection recherchée pour l'application clinique ou biologique retenue.

Dans le cadre de notre étude, deux types de collimation ont été abordés : l'un utilisant des trous parallèles et l'autre élaboré autour d'un trou unique sténopé également appelé collimateur pinhole. Les

configurations géométriques des trois collimateurs interchangeables développés sur la base de ces principes de collimation ont été déterminées à partir de modèles analytiques et de simulations numériques.

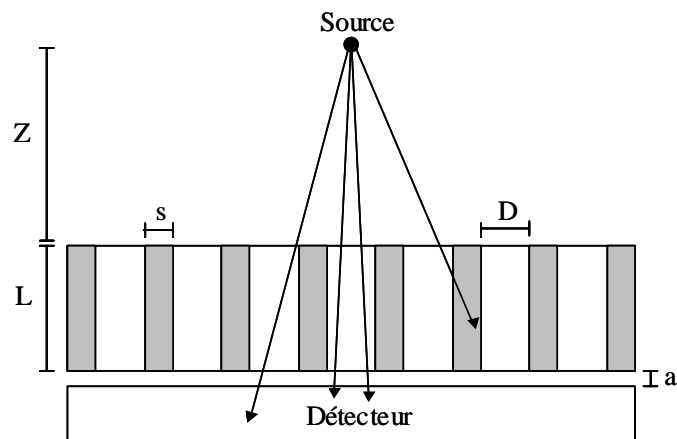
### 3.3.2.1 Collimateur à trous parallèles

Le principe du collimateur à trous parallèles a été retenu pour élaborer le système de collimation dédié à l'utilisation clinique de la caméra. Ce principe offre le meilleur compromis entre résolution et efficacité pour un champ de vue de 40 mm de diamètre adapté à la surface sensible de l'IPSD. La géométrie à trous parallèles assure également un grandissement de 1 quelle que soit la position de la source. Dans le cadre du traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage, cette caractéristique présente l'avantage diagnostique de pouvoir déterminer la taille d'une lésion tumorale placée à une profondeur inconnue.

Les paramètres géométriques qui définissent et caractérisent les performances d'un collimateur à trous parallèles sont l'épaisseur  $L$ , le diamètre des trous  $D$ , leur forme (circulaire ou hexagonale), la maille du réseau des trous (traditionnellement hexagonale) et la séparation entre deux trous ou septa  $s$  (cf. figure II.27). Afin de déterminer la configuration géométrique optimale du collimateur en fonction des performances souhaitées en termes de résolution spatiale et d'efficacité de détection, une simulation de type Monte Carlo développée au sein du laboratoire a été utilisée. Avant de présenter les résultats de cette étude, nous introduirons le modèle analytique du collimateur à trous parallèles utilisé pour valider la simulation numérique.

#### a) Modèle analytique

De manière générale, l'estimation des performances théoriques d'un collimateur nécessite de déterminer sa réponse impulsionnelle pour une géométrie donnée. Or pour les collimateurs à trous parallèles, cette réponse dépend de la position de la source, ce qui empêche d'exprimer l'image produite par ce collimateur comme une simple convolution de l'objet par une fonction de transfert. Pour s'affranchir de cette difficulté, Anger [10] a introduit une réponse impulsionnelle moyennée sur l'ensemble des positions de la source. Cette réponse a été déterminée sur la base d'un collimateur à



**Figure II.27** : Schéma de principe et paramètres géométriques d'un collimateur à trous parallèles.



trous circulaires et pour une distance entre la source et le collimateur supérieure au double de l'épaisseur de ce dernier ( $Z > 2L$ ). De plus, pour prendre en compte la pénétration du rayonnement  $\gamma$  dans les septa, le coefficient d'absorption linéique  $\mu$  a été introduit de manière empirique, en définissant une épaisseur effective  $L_{\text{eff}}$  du collimateur tel que :  $L_{\text{eff}} = L - \mu^{-1}$ . La résolution spatiale géométrique du collimateur  $R$  est alors définie par la relation suivante :

$$R = \frac{D(Z+L+a)}{L_{\text{eff}}} \quad (11)$$

Le pouvoir de transmission du collimateur, c'est à dire son efficacité géométrique  $\mathcal{E}$  est définie par la relation (12) pour un réseau hexagonal avec des trous circulaires.

$$\mathcal{E} = \frac{kD^2}{16L_{\text{eff}}^2} \quad \text{avec} \quad k = \frac{\pi D^2}{2\sqrt{3}(D+s)^2} \quad (12)$$

où  $k$  représente la fraction ouverte du collimateur. Pour un collimateur constitué de trous hexagonaux disposés suivant une maille hexagonale, l'efficacité géométrique devient :

$$\mathcal{E} = \frac{\sqrt{3}kD^2}{8\pi L_{\text{eff}}^2} \quad \text{avec} \quad k = \frac{D^2}{(D+s)^2} \quad (13)$$

A partir de cette approche analytique, nous pouvons remarquer que la résolution spatiale du collimateur à trous parallèles se dégrade lorsque la distance entre la source et le collimateur augmente, contrairement à l'efficacité géométrique qui est indépendante de cette distance. Par ailleurs, la résolution spatiale est améliorée en augmentant l'épaisseur du collimateur ou en diminuant la taille des trous, mais au détriment de l'efficacité géométrique. Enfin, à partir des relations (12) et (13), nous pouvons observer que la forme hexagonale des trous du collimateur offre une meilleure efficacité géométrique en optimisant la surface ouverte.

### *b) Simulation numérique*

L'objectif de la simulation numérique de type Monte-Carlo<sup>1</sup> est de déterminer précisément, à partir d'un modèle géométrique du collimateur à trous parallèles, la configuration optimale en terme de résolution spatiale et d'efficacité. La simulation consiste à émettre des gamma issus d'une source ponctuelle (ou étendue) suivant une distribution isotrope dans l'espace et à déterminer leurs positions d'interaction avec le plan du collimateur. L'absorption ou le passage des particules  $\gamma$  à travers le collimateur est géré par la loi physique d'interaction du rayonnement avec la matière. Dans le cadre de cette simulation, les événements ayant diffusés par effet Compton dans le collimateur ne sont pas pris en compte pour le calcul de la réponse spatiale et de l'efficacité. Une particule est donc soit considérée comme complètement absorbée dans le collimateur, soit comme parvenue au scintillateur sans interaction préalable. La résolution spatiale (LMH) du collimateur est alors définie comme la largeur à

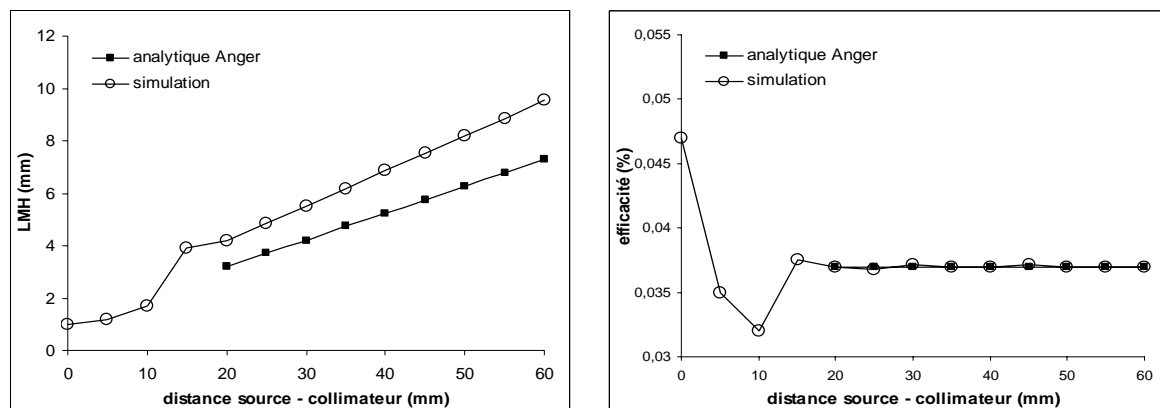
<sup>1</sup> La méthode Monte-Carlo est associée de manière conventionnelle aux procédures numériques permettant l'échantillonnage d'une distribution de probabilité. Cette méthode permet donc de simuler des processus probabilistes tels que le parcours des particules ou leurs interactions dans la matière.

mi-hauteur de la distribution des particules  $\gamma$  détectées au niveau du scintillateur. L'efficacité géométrique du collimateur est obtenue en calculant le rapport entre le nombre d'événements qui traversent le collimateur sans interaction et le nombre de gamma initialement émis.

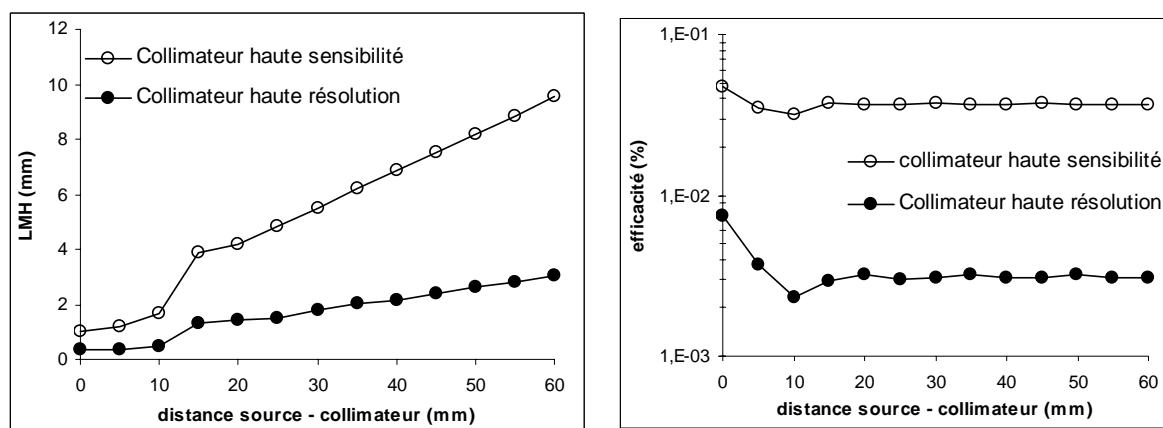
La comparaison entre les résolutions spatiales et les efficacités géométriques, prédites respectivement par l'approche analytique et la simulation numérique a été réalisée pour un collimateur en plomb de 11 mm d'épaisseur avec des trous circulaires de 1.1 mm et des septa de 0.2 mm. La figure II.28 représente la variation de la résolution spatiale et de l'efficacité de détection en fonction de la distance entre ce collimateur et une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  (140 keV). Les résultats obtenus par la simulation sont en bon accord avec ceux donnés par le modèle analytique dans son domaine de validité ( $Z > 2L$ ). Ainsi, pour des distances  $Z < 2L$ , nous pouvons utiliser la simulation numérique pour rechercher la configuration géométrique la mieux adaptée à nos applications clinique ou biologique.

Notre étude s'est tout d'abord focalisée sur un collimateur haute sensibilité dédié aux études cliniques. En effet, dans le cadre d'une utilisation de l'imageur POCI en bloc opératoire, il est nécessaire d'une part de minimiser le temps de prise d'image, et d'autre part de pouvoir détecter des lésions faiblement radioactives. Toutefois, comme nous l'avons précédemment indiqué, l'optimisation de l'efficacité géométrique du collimateur ne peut se faire qu'au détriment de sa résolution spatiale. Dans le cadre du protocole de détection du ganglion sentinelle qui sera présenté au chapitre III, cette dégradation ne constitue pas un facteur limitant puisque la taille des structures à localiser est comprise entre 5 mm et 1 cm. Cependant, afin de limiter cet effet, la recherche de la configuration géométrique a été orientée vers un collimateur épais qui offre l'avantage de minimiser la variation de la résolution spatiale en fonction de la distance. Notre étude a finalement abouti au choix d'un collimateur en plomb de 15 mm d'épaisseur, avec des trous hexagonaux de 1.4 mm de largeur distribués selon un réseau hexagonal et séparés de septa de 0.3 mm. L'efficacité géométrique simulée de cette géométrie est de 0,039 % (390 cps/MBq) à 140 keV et sa résolution spatiale à 1 cm du collimateur est de 2,7 mm. Les variations de la résolution spatiale et de l'efficacité en fonction de la distance entre la source et le collimateur sont présentées sur la figure II.29.

Afin d'adapter les performances de la caméra POCI à l'imagerie haute résolution sur les modèles animaux (cf. chapitre IV), un deuxième collimateur à trous parallèles a été développé. Il a été configuré de manière à offrir une résolution spatiale inférieure au millimètre pour des sources placées à moins de 2 cm de sa face d'entrée. Son épaisseur est de 12 mm et ses trous circulaires de 0,4 mm de diamètre sont séparés de septa de 0.2 mm. En raison de la faible taille des trous, ce collimateur n'a pas été fabriqué avec du plomb mais avec du tungstène, dont les propriétés de rigidité mécanique



**Figure II.28 :** Comparaison de la résolution spatiale et de l'efficacité géométrique d'un collimateur à trous parallèles obtenues par le modèle analytique et par la simulation numérique.



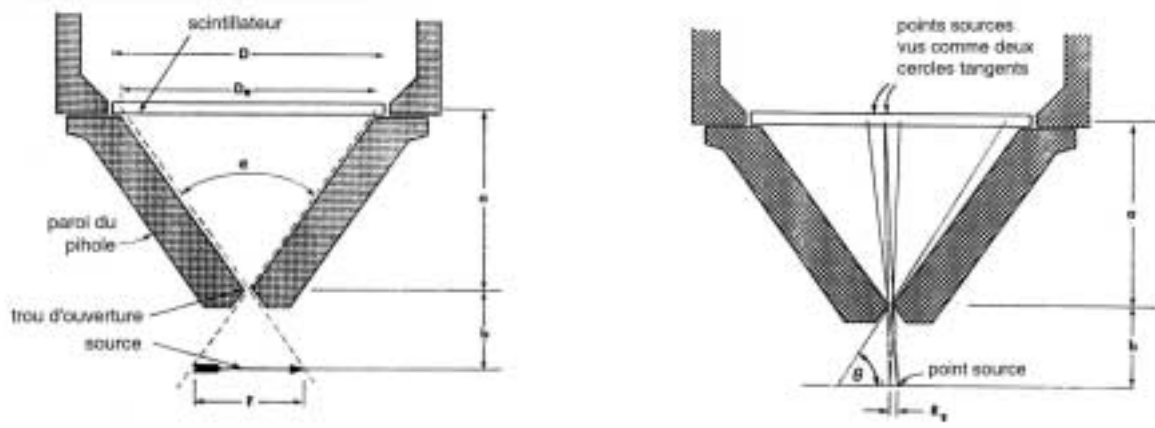
**Figure II.29 :** Variation de la résolution spatiale et de l'efficacité géométrique des collimateurs « haute sensibilité » et « haute résolution » en fonction de la distance entre une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  et le collimateur.

autorisent la réalisation de canaux de petites dimensions. La technologie alors employée pour l'usinage des trous repose sur l'attaque chimique de plaque de 0.2 mm d'épaisseur, qui sont ensuite empilées les unes sur les autres pour former le collimateur final [1]. L'efficacité géométrique simulée de ce collimateur haute résolution est de 0.0031 % (31 cps/MBq) à 140 keV et sa résolution spatiale à 1 cm est de 0,5 mm (cf. figure II.29).

### 3.3.2.2 Collimateur pinhole

Le collimateur à trou sténopé ou « pinhole » permet d'accéder à différents facteurs de grandissement de l'objet imagé. En fonction de la distance entre le collimateur et la scène radioactive étudiée, il est en effet possible d'obtenir au niveau du scintillateur, soit une image agrandie haute résolution d'une partie de cette scène, soit une image de l'ensemble de l'objet (cf. figure II.30). Si la possibilité d'accéder à un champ de vision supérieur au 4 cm de diamètre de la surface d'analyse de l'IPSD peut avoir un intérêt dans le cadre de l'utilisation clinique de la caméra afin d'accélérer la recherche des lésions tumorales radiomarquées, nous avons choisi d'utiliser la géométrie « pinhole » pour réaliser des études biologiques corps entier sur les modèles animaux comme la souris (cf. chapitre IV). Cette utilisation impose un champ de vision d'au moins 6 cm de diamètre. La géométrie du collimateur réalisé a donc été optimisée en tenant compte de cette contrainte.

Les paramètres géométriques qui définissent et caractérisent les performances d'un collimateur pinhole sont l'épaisseur  $a$  et le diamètre du trou circulaire  $d$  (cf. figure II.30 A). Les paramètres géométriques retenus pour notre collimateur ont été déterminés en utilisant la simulation numérique Monte Carlo décrite au paragraphe précédent. Avant de présenter les résultats de cette simulation, nous allons la confronter au modèle analytique développé par Anger [11].



**Figure II.30** : Paramètres géométriques d'un collimateur pinhole

*c) Modèle analytique*

La résolution géométrique  $R_g$  d'un collimateur de type pinhole est définie comme la distance entre deux points sources dont l'image apparaît comme deux cercles tangents sur le scintillateur (cf. figure II.30). Elle est déterminée par la relation suivante :

$$R_g = \frac{(a+b).d_e}{a} \quad (14)$$

où  $a$  est la distance entre le trou et le scintillateur,  $b$  la distance entre l'objet étudié et le trou et  $d_e$  le diamètre effectif de l'ouverture. Ce diamètre effectif, supérieur au diamètre  $d$  du trou d'entrée, tient compte de la pénétration des gamma à la périphérie du trou où l'épaisseur du matériau utilisé (généralement du plomb) est plus faible. Il est déterminé par l'expression :

$$d_e = \sqrt{d \cdot \left( d + \frac{2}{\mu} \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right) \right)} \quad (15)$$

où  $\alpha$  est l'angle d'ouverture du collimateur défini sur la figure II.30 et  $\mu$  est le coefficient de pénétration des gamma.

Pour les collimateurs à trous parallèles, la résolution globale du système est obtenue par une simple convolution de la résolution géométrique  $R_g$  du collimateur avec la résolution intrinsèque  $R_i$  (sans collimation) du système de détection. Dans le cas du collimateur pinhole, cette résolution globale  $R_0$ , qui doit tenir compte du facteur de grandissement  $a/b$ , est définie par la relation :

$$R_0 = \sqrt{R_g^2 + \left(\frac{b}{a} R_i\right)^2} \quad (16)$$

où  $R_g$  est donnée par l'expression (14).

Ainsi, lorsque le collimateur est proche de la source ( $b$  est petit devant  $a$ ), la résolution intrinsèque  $R_i$  du système a peu d'influence sur la résolution globale. Il est alors possible d'atteindre

des résolutions spatiales inférieures à la résolution intrinsèque du détecteur, ce qui est impossible avec un collimateur à trous parallèles qui présente un grandissement de 1. Inversement, si le collimateur est éloigné de la source pour augmenter la taille du champ de vision de la caméra, la résolution intrinsèque du détecteur devient le facteur dominant.

L'efficacité de détection  $\epsilon_g$  du collimateur pinhole est influencée par deux facteurs : d'une part la distance entre le collimateur et la source et d'autre part la position de cette source par rapport à l'axe de révolution du collimateur. L'efficacité dépend donc de l'angle d'incidence des photons  $\gamma$  sur le cristal et est donnée par la relation :

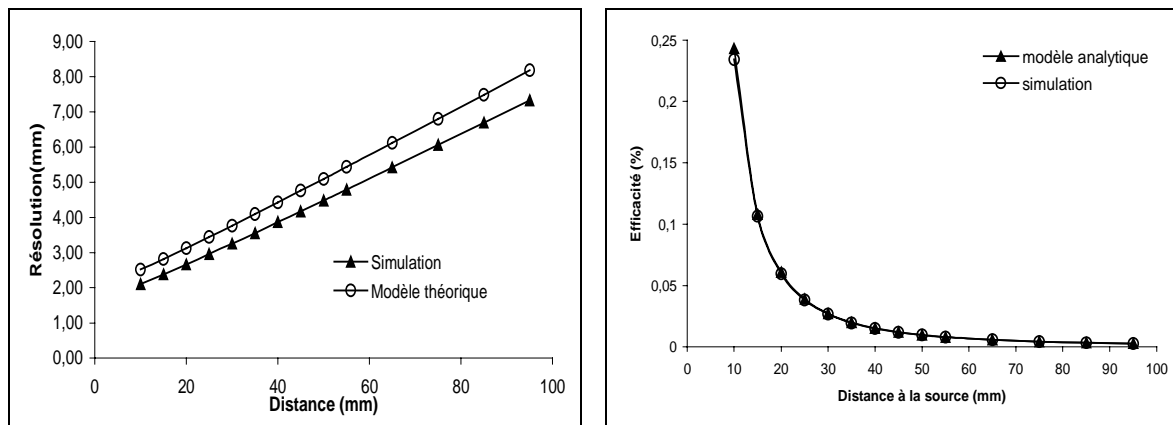
$$\epsilon_g = \frac{d_c^2}{16b^2} \sin^3 \theta \quad (17)$$

avec  $\theta$  défini comme sur la figure II.30.

Ce modèle analytique permet de vérifier l'intérêt du collimateur pinhole par rapport au collimateur à trous parallèles. En effet, en plus d'augmenter le champ de vision de la caméra au-delà de la surface sensible du détecteur, ce type de collimation offre également la possibilité, à petite distance, d'obtenir une résolution spatiale inférieure à celle intrinsèque au système de détection. De manière générale, cette résolution est proportionnelle à la taille du trou et inversement proportionnelle à la hauteur de la tête. Cependant, son efficacité géométrique diminue comme le carré du diamètre effectif du trou et est inversement proportionnelle à la distance au carré entre la source et l'ouverture du pinhole, contrairement aux collimateurs à trous parallèles qui présentent une efficacité indépendante de la distance.

#### d) Simulation Monte-Carlo

La simulation numérique utilisée a été développée sur la base de celle précédemment décrite pour la caractérisation du collimateur à trous parallèles (§ 1.1.1.1 b). La comparaison entre les résolutions spatiales et les efficacités géométriques, prédites respectivement par l'approche analytique et la simulation numérique, est représentée sur la figure II.31 pour la configuration géométrique du



**Figure II.31 :** Variation de la résolution spatiale et de l'efficacité géométrique analytiques et simulées du collimateur pinhole en fonction de la distance entre une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  et l'ouverture du collimateur.

collimateur pinhole « grand champ de vision » choisi pour réaliser des images corps entier sur la souris. Ce collimateur en plomb possède une hauteur de 40 mm, un diamètre d'ouverture de 1.8 mm et une base de 40 mm de diamètre adaptée à la surface sensible de l'IPSD. La taille du trou d'entrée a été choisie de manière à compenser la perte importante d'efficacité imposée par la distance minimale de 6 cm entre le collimateur et la source, nécessaire pour obtenir le champ de vision recherché. Les performances simulées de ce collimateur pour une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  placée à un 1 cm de l'ouverture sont de 2.4 mm pour la résolution spatiale et de 0.24 % (2400 cps/MBq) pour l'efficacité (cf. figure I.31).

Les caractéristiques et les performances théoriques des trois collimateurs interchangeables développés pour nos applications cliniques et biologiques sont résumées dans le tableau II.3.

	Collimateur haute sensibilité	Collimateur haute résolution	Collimateur pinhole
<b>Diamètre du collimateur</b>	40 mm	40 mm	40 mm
<b>Epaisseur</b>	15 mm	12 mm	40 mm
<b>Réseau</b>	hexagonal	hexagonal	-
<b>Forme des trous</b>	hexagonale	circulaire	circulaire
<b>Dimension des trous</b>	1,4 mm	0,4 mm	1,8 mm
<b>Septa</b>	0,3 mm	0,2 mm	-
<b>Résolution spatiale</b>	2,7 mm	0,5 mm	2,4 mm
<b>Efficacité géométrique</b>	390 cps/MBq	31 cps/MBq	2400 cps/MBq

**Tableau II.3** : Caractéristiques géométriques, résolution spatiale et efficacité de détection des 3 collimateurs développés pour l'imageur POCI. Les performances théoriques sont données pour une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  placée à 1 cm.

### 3.4 La caméra POCI

L'étude et la conception de la mécanique de la caméra POCI ont été réalisées en collaboration avec le service de mécanique de l'IPN. Ses dimensions externes sont de 95 mm de diamètre et 90 mm de hauteur avec un poids total de 1.2 kg (cf figure II.32). Le boîtier mécanique principal réalisé en aluminium comprend le tube intensificateur d'image couplé à la photodiode à localisation, mais également les PACs et les circuits d'alimentation haute tension du tube. Pour assurer la versatilité de configurations de la caméra POCI (haute résolution, haute sensibilité et grand champ), les têtes de détection sont facilement interchangeables grâce à une bague en laiton qui vient se visser sur le boîtier mécanique principal. L'étanchéité à la lumière est garantie par un joint en caoutchouc placé entre la tête de détection et le boîtier principal. Une tresse métallique flexible de cinq mètres de long permet d'acheminer les signaux positions ainsi que les différents câbles d'alimentation (les hautes tensions

pour le tube, et la tension de polarisation de la photodiode) vers le module externe comprenant les amplifiltres et les alimentations (module 2 sur la figure II.17).



**Figure II.32 :** Photographie de la caméra POCI

#### **4 Performances globales de détection de l'imageur POCI**

A travers cette partie, les performances globales de détection de la caméra POCI vont être présentées. Pour faire face aux différentes conditions rencontrées dans le cadre de l'imagerie gamma lors des protocoles cliniques mais également lors des études biologiques sur le petit animal, plusieurs têtes de détection gamma ont été développées à partir des études de caractérisation présentées dans le paragraphe 3.3. La première basée sur le CsI(Na) diffusant couplé avec le collimateur haute sensibilité a été développée pour les protocoles cliniques où nous avons choisi de favoriser la résolution énergétique et l'efficacité de détection puisque la résolution énergétique permet d'améliorer le contraste des images et l'efficacité conditionne le temps des acquisitions. La seconde tête de détection est constituée du CsI(Na) réfléchissant et du collimateur haute résolution qui favorise la résolution spatiale au détriment de l'efficacité et de la résolution énergétique. Elle est dédiée à l'imagerie sur les petits animaux. En effet, si en pratique clinique une bonne résolution énergétique est essentielle pour discriminer les événements  $\gamma$  ayant diffusés dans les tissus, dans le cadre des études sur petits animaux le volume de milieu diffusant n'impose pas cette contrainte. De plus, il est également possible de réaliser des images sur un temps plus long. La troisième tête de détection  $\gamma$  élaborée autour du CsI(Na) diffusant et du collimateur pinhole sera également utilisée chez le petit animal pour de l'imagerie corps entier de la souris (cf. tableau II.4).

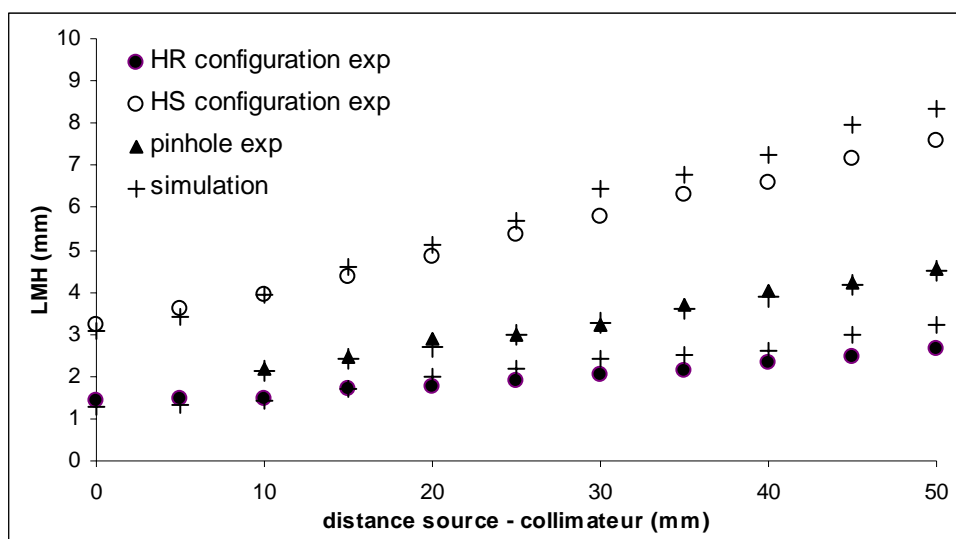
Les études de caractérisation globale des performances de la caméra POCI équipée de ces trois têtes de détection se sont focalisées sur la résolution spatiale et l'efficacité de détection, puisque la résolution énergétique et la linéarité spatiale sont identiques aux performances intrinsèques de la caméra. Nous nous intéresserons ensuite à l'influence des performances spectroscopiques de l'appareil sur la qualité des images.

	Tête haute sensibilité (HS)	Tête haute résolution (HR)	Tête pinhole
<b>Scintillateur CsI(Na)</b>			
revêtement	diffusant	réfléchissant	réfléchissant
<b>Collimateur</b>			
épaisseur	15 mm	12 mm	40 mm
Forme des trous	hexagonale	circulaire	circulaire
Dimension des trous	1,4 mm	0,4 mm	1,8 mm

**Tableau II.4** : Caractéristiques des trois têtes de détection : haute sensibilité, haute résolution et pinhole.

#### 4.1 Réponse spatiale

La caractérisation de la résolution spatiale de l'imageur POCI a été réalisée à l'aide d'une source constituée d'un tube en plastique de 0.5 mm de diamètre interne rempli d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$ . Maintenu au centre du détecteur et parallèle à l'axe Y, ce tube est déplacé verticalement à différentes distances du collimateur. Nos mesures se sont limitées à des distances inférieures à 5 cm, puisque la caméra, en raison de sa taille réduite, peut généralement être placée à proximité des tissus opérés. La résolution spatiale est ensuite mesurée en calculant la largeur à mi-hauteur du profil de l'image du fil. Les mesures ont toutes été réalisées en imposant un seuil en énergie autour du pic photoélectrique qui est de  $\pm 10\%$  pour le scintillateur CsI(Na) avec un revêtement diffusant et de  $\pm 25\%$  pour le scintillateur CsI(Na) avec un revêtement réfléchissant.



**Figure II.33** : Variation de la résolution spatiale en fonction de la distance entre la source et le collimateur haute résolution (HR), haute sensibilité (HS) et pinhole.

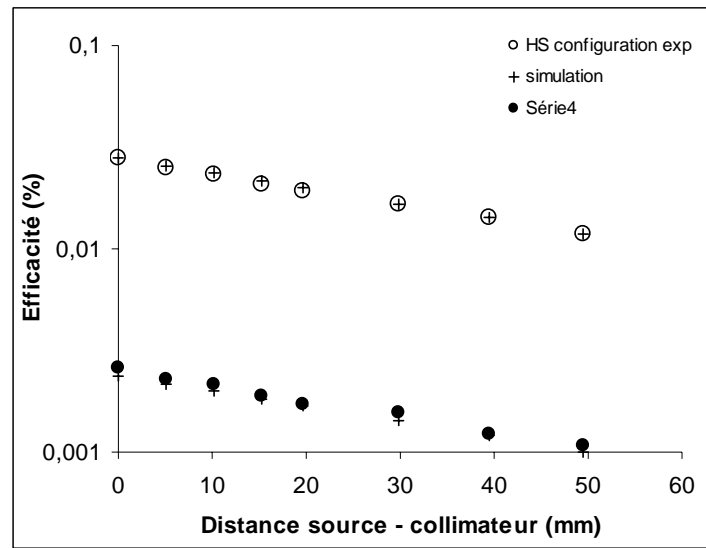


Les valeurs de la résolution spatiale de la caméra au contact du collimateur est de 3.2 mm pour la tête haute sensibilité, de 1 mm pour la tête haute résolution. Pour la tête pinhole, elle est de 2 mm lorsque celle-ci est placée à 1 cm de la source. La variation de la résolution spatiale des trois têtes de détection  $\gamma$  en fonction de la distance entre la source et le collimateur est présentée sur la figure II.33. Pour les têtes de détection haute résolution et haute sensibilité, la résolution spatiale varie de 3.6 mm à 7.7 mm et de 1.4 mm à 2.7 mm pour une distance allant de 1 à 5 cm. Pour la tête de détection pinhole, la variation de la résolution spatiale en fonction de la distance est moins importante qu'avec les collimateurs à trous parallèles puisqu'elle est comprise entre 2 et 4.5 mm pour des distances de 1 à 5 cm. Sur la figure II.33, nous avons également fait apparaître les résultats des simulations Monte Carlo réalisées initialement pour déterminer la géométrie des collimateurs. Pour cette étude, les valeurs simulées de la résolution des collimateurs ont été obtenues avec une source modélisant le fil de  $^{99m}\text{Tc}$  et ont été convoluées par la résolution intrinsèque des scintillateurs utilisés (1 mm pour le CsI(Na) réfléchissant et 2.2 mm pour le CsI(Na) diffusant). Nous pouvons observer une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et celles prédites par la simulation.

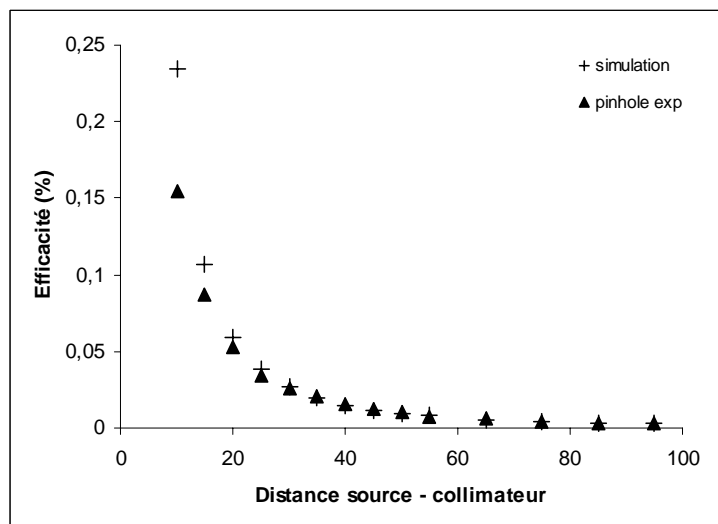
## 4.2 L'efficacité de détection

La sensibilité de détection pour une gamma-caméra per-opératoire est un critère de détection majeur puisqu'il conditionne directement le temps de prise d'image nécessaire pour détecter une lésion tumorale. D'un point de vue méthodologique, l'efficacité de détection du dispositif a été mesurée en déterminant pour chacune des acquisitions le nombre d'événements détectés appartenant à une zone d'intérêt entourant l'image de la source analysée. Ce comptage est ensuite corrigé du bruit intrinsèque du détecteur déterminé sur une fenêtre de surface identique placée hors de la zone d'intérêt. Connaissant l'activité de la source imagée, on calcule ensuite l'efficacité de détection de la caméra. Cette efficacité a été déterminée en fonction de la distance entre une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  de 11.6  $\mu\text{Ci}$ . Les mesures ont été réalisées avec ou en absence de milieu diffusant (plexiglas) intercalé entre le collimateur et la source. L'objectif de cette étude est de quantifier l'influence de l'atténuation des rayonnements gamma dans les tissus sur l'efficacité de détection. De la même manière que précédemment, les mesures ont été réalisées en sélectionnant un seuil en énergie autour du pic photoélectrique du  $^{99m}\text{Tc}$ .

Les mesures de l'efficacité de détection dans l'air à 140 keV sont de 280 cps/MBq pour la tête haute sensibilité et de 23 cps/MBq pour la tête haute résolution. Pour la tête pinhole, l'efficacité de détection est de 1545 cps/MBq à 1 cm du trou d'ouverture. La variation de l'efficacité de détection pour une source placée dans un milieu diffusant est indiquée sur les figures II.34 et II.35 pour respectivement les collimateurs parallèles et le collimateur pinhole. En raison de l'efficacité intrinsèque des collimateurs à trous parallèles qui est indépendante de la distance, la diminution de la sensibilité de la caméra POCI en fonction de l'épaisseur de milieu diffusant est exclusivement due à l'absorption et à la diffusion des gamma dans la matière par effet Compton. Pour cette étude, les valeurs simulées de l'efficacité de détection des collimateurs ont été obtenues avec une source ponctuelle de  $^{99m}\text{Tc}$  et ont été convoluées par l'efficacité d'absorption du scintillateur utilisé qui est de 77% pour le CsI(Na). Nous pouvons observer une bonne corrélation entre les valeurs expérimentales et celles prédites par la simulation.



**Figure II.34 :** Variation de l'efficacité de détection de la caméra POCI avec les têtes de détection haute résolution et haute sensibilité en fonction de l'épaisseur de milieu diffusant.



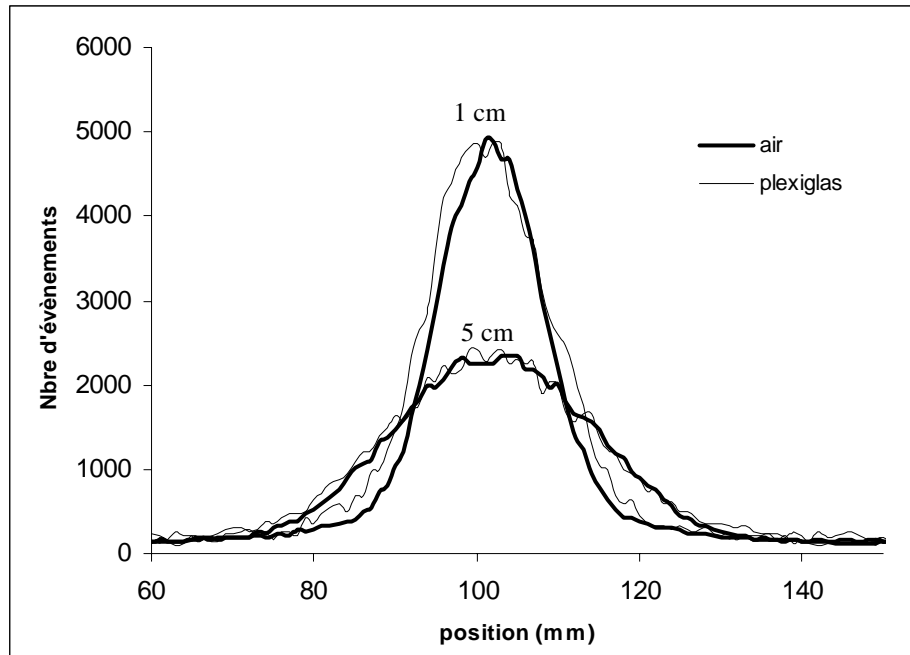
**Figure II.35 :** Variation de l'efficacité de détection de la caméra POCI avec la tête pinhole en fonction de l'épaisseur de milieu diffusant.

#### 4.3 Influence des performances spectroscopique de la caméra sur la résolution spatiale

Dans la mesure où les performances spectroscopiques de la caméra sont globalement inférieures à celles présentées par les autres gamma-caméra per-opératoires, nous avons étudié son influence sur les performances spatiales de la caméra POCI et notamment sur la résolution spatiale. Pour cela, nous avons intercalé différentes épaisseurs de plaques en plexiglas entre le collimateur et la source constituée d'un tube en plastique de 0.5 mm de diamètre interne remplie d'une solution de

$^{99m}\text{Tc}$ . Cette étude a été réalisée avec l'imageur POCI dans sa configuration haute sensibilité. Une sélection en énergie de  $\pm 10\%$  a été effectuée autour du pic photoélectrique.

La figure II.36 présente le profil du tube de  $^{99m}\text{Tc}$  suivant des épaisseurs de 1, 3 et 5 cm de milieu diffusant. La résolution spatiale définie comme la largeur à mi hauteur de ces profils est de 4.1 mm à 1 cm, 6 mm à 3 cm et 7.9 mm à 5 cm. Ces valeurs sont très proches de celle obtenues expérimentalement puisqu'à 5 cm la résolution spatiale en l'absence de milieu diffusant est de 7.6 mm. On constate donc que la résolution spatiale de l'imageur POCI est peu dégradée en présence de milieu diffusant. De manière générale, la résolution en énergie influe principalement sur le contraste de l'image qui est définie comme la largeur au dixième de la hauteur.



**Figure 36** : Profil du fil de  $^{99m}\text{Tc}$  placé à 1 et 5 cm de collimateur avec et sans milieu diffusant.

#### 4.4 Discussion

Les performances globales de l'imageur POCI équipé de ces trois têtes de détection sont résumées dans le tableau II.5. S'il est très difficile de comparer ces performances à celles des autres imageurs per-opératoires développés puisqu'ils n'utilisent pas les mêmes collimateurs, nous pourrions toutefois confronter ces performances à celles des sondes mono-pixel actuellement utilisées en bloc opératoire pour assister le chirurgien.

Ces sondes qui agissent comme des compteurs de radioactivité offrent de meilleures performances en terme d'efficacité de détection que la caméra POCI pour des distances entre la source et le détecteur inférieures à 6 cm : à 1 cm la sensibilité d'une sonde CsI(Tl) est de 3300cps/MBq et à 6 cm celle-ci chute à 297cps/MBq. Du point de vue de la résolution spatiale, les sondes ont une sélectivité spatiale qui se dégrade fortement en fonction de la distance (dans un milieu diffusant : de 14 mm à 42 mm pour des distances de 1 cm et 5 cm) ce qui peut compromettre le processus de détection d'une lésion radio-marquée. Les performances de la sonde sont donc essentiellement destinées à la

détection de contact alors que l'imageur montre tout son intérêt lorsque les lésions sont situées profondément dans les tissus comme nous le verrons dans le chapitre 3.

	Tête haute sensibilité (HS)	Tête haute résolution (HR)	Tête pinhole
<b>Résolution spatiale</b>	3.2 mm	1 mm	2.4 mm
<b>Efficacité de détection</b>	280cps/MBq	23cps/MBq	1545 cps/MBq*
<b>Résolution énergétique</b>	32 %	37%	37%
<b>Champ de vue</b>	40 mm	40 mm	10 mm*
<b>Poids</b>	1,2 kg	1,2 kg	1,3 kg

**Tableau II.5 :** Récapitulatif des performances des trois têtes de détection. \* valeurs pour une distance de 1cm

## 5 Conclusion

Les travaux réalisés et présentés dans ce chapitre ont permis d'aboutir à la réalisation de la seconde version de la caméra POCI avec une surface d'analyse de 13 cm<sup>2</sup>. L'élaboration de la caméra autour d'une photodiode à localisation intensifiée avec une surface trois fois supérieure à celle utilisée dans le premier prototype a nécessité la mise en place d'études expérimentales et fondamentales approfondies visant à mieux comprendre le fonctionnement de ce type de photodétecteurs et à optimiser ses performances. Plus précisément, celles-ci nous ont permis d'identifier les différents processus impliqués dans la perte de linéarité spatiale caractéristique des photodiodes à localisation. Par ailleurs, pour assurer la polyvalence de la caméra POCI dans les divers protocoles d'imageries clinique et biologique que nous souhaitons aborder, trois têtes de détection  $\gamma$  ont été développées. L'évaluation des performances de ces têtes a permis de mettre en évidence des performances de détection (résolution spatiale et efficacité de détection) parfaitement adaptées aux contraintes du traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage et de l'imagerie semi-quantitative *in vivo* sur les modèles animaux. En parallèle, le développement d'une nouvelle électronique d'acquisition miniaturisée, nous permet de disposer à présent d'un dispositif d'imagerie transportable adapté à la problématique de l'imagerie interventionnelle en bloc opératoire.

Les caractéristiques de la caméra POCI étant établies, nous allons présenter ses validations cliniques et biologiques qui feront l'objet des chapitres 3 et 4. L'étude clinique vise à montrer l'intérêt de l'imageur POCI dans sa configuration haute sensibilité pour l'assistance au traitement chirurgical du cancer. Plus précisément, cette étude sera focalisée sur la détection transcutanée du premier relais ganglionnaire drainant les tumeurs du sein. L'étude biologique a pour objectif d'évaluer les performances de détection de la caméra POCI pour l'imagerie semi-quantitative *in vivo* sur les modèles animaux. Celle-ci a été réalisée en collaboration avec le Service Hospitalier Frédéric Joliot dans le cadre de la mise au point d'un agent radiopharmaceutique destiné au diagnostic et à la thérapie des cancers du sein.

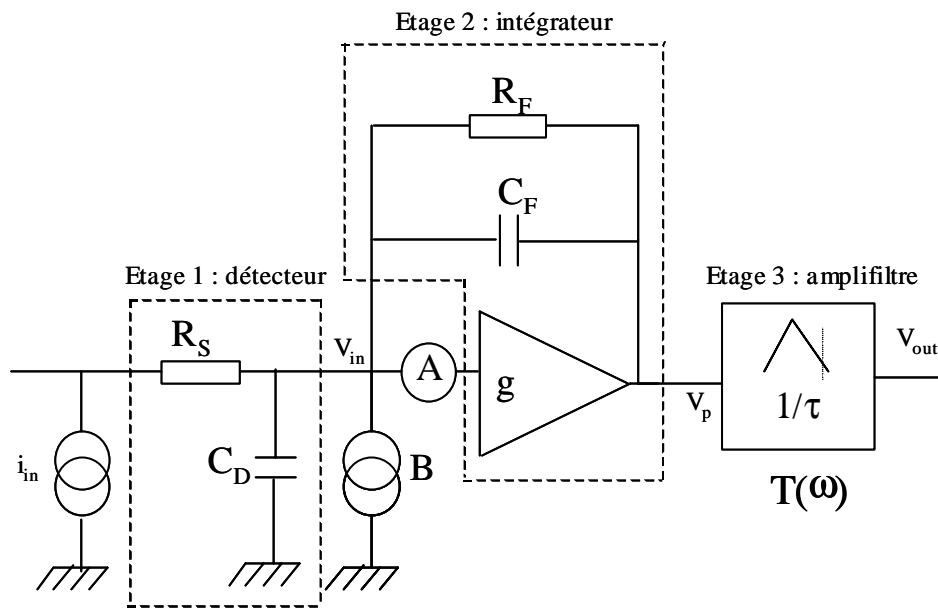
## **Références bibliographiques**

- [1] Ménard L, "Etude, développement et évaluation clinique d'un imageur  $\gamma$  per-opératoire," *Thèse de l'Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines IPNO-T-99-01*, 1999.
- [2] Laegsgaard E, "Position-sensitive semiconductor detectors," *Nucl Instr and Meth*, vol. 162, pp. 93-111, 1979.
- [3] Solal M, Pitre S, and Ménard L, "Silicon continuous position sensitive detector and associated electronics : model and simulation," *communication interne*, 2002.
- [4] Nguyen-Duy K, "Le detecteur de position de la caméra POCI," *Rapport de stage Juillet 2002*.
- [5] Tuzzolino AJ, "Two dimensional position Si sensing detectors : current and charge pulse characteristics," *Nucl Instr and Meth*, vol. 270, pp. 157-177, 1988.
- [6] Solal M, Ménard L, Charon Y, Pitre S, and Mastrippolito R, "A silicon continuous position sensitive diode and associated electronics : modelling and simulation," *Nucl Instr and Meth*, vol. 477, pp. 491-498, 2002.
- [7] Vanlingen A, Baumann E, Bruin M, Ijbema T, Fougères P, and Teule GJ, "A prototype : Pixelized small imaging CdTe probe for intraoperative use.," *Communication affichée au congrès " Society of Nuclear Medicine ", Toronto.*, Juin 2001.
- [8] Porras E, Escat B, Benlloch JM, Kadi-Hanifi D, Lopez S, Pavon N, Ruiz JA, Sanchez F, and Sebastia A, "Portable mini gamma camera for medical applications," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 486, pp. 186-190, 2002.
- [9] Pani P, Soluri A, Pellegrini R, Tati A, Scopinaro F, De Vincentis G, Gigliotti T, Festinsi A, Garibaldi F, and Del Guerra A, "A compact gamma ray imager for oncology," *Nucl Inst Meth in Physics Research A*, vol. 477, pp. 509-513, 2002.
- [10] Anger HO, "Scintillation camera with multichannel collimators," *J Nucl Med*, vol. 5, pp. 515-531, 1964.
- [11] Anger HO, "Radioisotopes Cameras," *Inst. Nuclear Medicine*, vol. 1, pp. 516-518, 1967.

## Annexe

### Détermination du bruit équivalent en charge (ENC)

Pour établir l'expression analytique du bruit équivalent en charge ENC nous avons considéré le schéma représenté sur la figure II.36 où la photodiode est modélisée par sa couche résistive de résistance  $R_S$  et par sa capacité  $C_D$ . L'électronique de lecture est composée d'un préamplificateur de charge (où le circuit intégrateur est constitué d'un amplificateur opérationnel avec en contre réaction une résistance  $R_F$  et une capacité  $C_F$ ) et d'un amplificateur de mise en forme de type RC-CR<sup>2</sup> défini par une constante de temps  $\tau$  et par une fonction de transfert  $T(\omega)$ . Le schéma II.36 est décomposé en 3 parties correspondant respectivement à l'étage détecteur (1), à l'étage intégrateur (2) et à l'étage amplifiltre (3). Par ailleurs, à ce modèle de la photodiode à localisation et du préamplificateur de charge sont associés deux sources de bruit A et B qui modélisent le bruit série et le bruit parallèle. A représente la densité spectrale en tension ( $V^2 / \text{Hz}$ ) et B est la densité spectrale en courant ( $A^2 / \text{Hz}$ ).



**Figure II.36 :** Schéma modélisant le PSD suivi de sa chaîne électronique de lecture.

#### 1) Calcul de la fonction de transfert de l'étage 1

Pour un amplificateur considéré comme parfait, c'est à dire avec une transconductance très grande, la perte de courant est négligeable, ainsi :  $i_+ = i_- = i_{in}$

En appliquant la loi des mailles, nous avons :  $V_p + Z_{eq} \cdot i_{in} = 0$  avec  $Z_{eq} = \frac{R_F}{1 + jR_F C_F \omega}$

D'où

$$F_i = \frac{V_p}{i_{in}} = -\frac{R_F}{1 + jR_F C_F \omega}$$

Si nous considérons les valeurs de  $R_F$  et  $C_F$  du préamplificateur de charge très grandes devant la valeur de la pulsation ( $R_F C_F \gg \omega$ ), nous obtenons alors :

$$Z_{eq} = \frac{1}{jC_F \omega}$$

Ainsi la fonction de transfert  $F_i$  (tension/courant) ne dépend pas des éléments des impédances d'entrée et de sortie mais seulement des éléments de contre-réaction du préamplificateur de charge.

$$F_i = \frac{V_p}{i_{in}} = -\frac{1}{jC_F \omega}$$

## 2) Calcul de la fonction de transfert de l'étage 2

De même que précédemment, nous pouvons déterminer la fonction de transfert  $F_v$  (tension/tension) du préamplificateur de charge.

En appliquant la loi des mailles :

$$V_{in} = \frac{R_s}{1 + jR_s C_D \omega} i_{in}$$

Or d'après la figure II.36, il apparaît que :

$$V_p + Z_{eq} i_{in} - V_{in} = 0$$

Ainsi :

$$V_p = V_{in} \left( 1 + \frac{1}{jC_F \omega} \left( \frac{1}{R_s} + jC_D \omega \right) \right)$$

La fonction de transfert du préamplificateur de charge  $F_v$  est alors déterminée par :

$$F_v = \frac{V_p}{V_{in}} = \frac{1}{jC_F \omega} \left( jC_F \omega + \frac{1}{R_s} + jC_D \omega \right)$$

## 3) Calcul du bruit en tension $\overline{V_N^2}$

Le bruit en tension obtenu à la sortie de l'amplificateur de mise en forme est défini comme l'écart quadratique moyen  $\overline{V_N^2}$  tel que :

$$\overline{v_N^2} = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \left( A(\omega) |F_v(\omega) \cdot T(\omega)|^2 + B(\omega) |F(\omega) \cdot T(\omega)|^2 \right) d\omega \quad (\text{en } V^2)$$

Pour intégrer sur toutes les fréquences, nous supposons que A et B sont constants dans la bande passante du filtre de mise en forme. Ainsi l'expression du bruit en tension  $\overline{v_N^2}$  devient :

$$\overline{v_N^2} = \frac{A}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \left( 1 + \frac{C_D}{C_F} + \frac{1}{jR_s C_F \omega} \right) |T(\omega)|^2 d\omega + \frac{B}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \left( -\frac{1}{jC_F \omega} \right) |T(\omega)|^2 d\omega$$

$$\overline{v_N^2} = \frac{1}{2\pi} A \left( 1 + \frac{C_D^2}{C_F^2} \right) \int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega + \frac{1}{2\pi} \frac{1}{C_F^2 R_s^2} A \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega + \frac{1}{2\pi} \frac{B}{C_F^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega$$

Avec  $C_D \gg C_F$  (370 pF du détecteur à comparer aux 3 pF de la capacité de contre réaction), nous pouvons effectuer la simplification suivante :  $1 + \frac{C_D^2}{C_F^2} \approx \frac{C_D^2}{C_F^2}$

Ainsi nous obtenons :

$$\overline{v_N^2} = \frac{1}{2\pi} \left[ A \frac{C_D^2}{C_F^2} \int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega + \frac{1}{C_F^2} \left( \frac{A}{R_s^2} + B \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega \right]$$

#### 4) Calcul du rapport signal sur bruit

Le rapport maximal signal sur bruit  $\rho_{\max}$ , c'est à dire lorsque le signal  $V_{\text{out}}(t)$  à la sortie de l'amplificateur de mise en forme est maximal, est défini par la relation suivante :

$$\rho_{\max} = \frac{\text{Max}(V_{\text{out}}(t))}{(v_N^2)^{\frac{1}{2}}}$$

Si l'on considère que les constantes de temps du préamplificateur de charge et du filtre de mise en forme sont grandes devant l'impulsion de courant, le signal d'entrée  $i_{\text{in}}(t)$  peut être approximé par une fonction de Dirac  $Q \cdot \delta(t)$  tel qu'en sortie du filtre il y ait Q fois la réponse impulsionnelle. Ainsi,  $V_{\text{out}}(t)$  est défini par la relation suivante :

$$V_{\text{out}}(t) = Q \cdot L^{-1}[F(j\omega) \cdot T(j\omega)]$$



Nous obtenons donc :

$$\rho = \frac{Q_{\text{Max}}.[L^{-1} \frac{T(j\omega)}{j\omega}]}{\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left[ AC_D^2 \int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega + \left( \frac{A}{R_s^2} + B \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega \right]^{\frac{1}{2}}}$$

##### 5) Calcul du bruit équivalent en charge ENC

Le bruit équivalent en charge ENC est défini comme la quantité de charge fournit par le détecteur pour obtenir un rapport signal sur bruit  $\rho_{\text{max}}$  égal à l'unité [12].

$$ENC = \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left[ AC_D^2 \int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega + \left( B + \frac{A}{R_s^2} \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega \right]^{\frac{1}{2}}}{\text{Max}(L^{-1}[\frac{T(j\omega)}{j\omega}])}$$

D'après cette dernière expression, le bruit équivalent en charge est indépendant des éléments du préamplificateur de charge et est lié à la bande passante du filtre choisi. Pour un filtre de type RC-CR<sup>2</sup> proche de celui utilisé dans les ORTEC 855, la fonction de transfert T(ω) est défini par :

$$T(j\omega) = \frac{j\tau\omega}{(1+j\tau\omega)^3}$$

La transformée de Laplace inverse de T(ω) est déterminée par :  $L^{-1}(T(p)) = \frac{t^2}{2\tau^2} e^{-\frac{t}{\tau}}$

Le maximum de cette transformée inverse est obtenue lorsque  $\frac{t}{\tau} = 2$ , on a alors :

$$\text{Max}(L^{-1}(T(p))) = \frac{2}{e^2}$$

De plus,  $\int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega = \int_{-\infty}^{+\infty} \left| \frac{j\tau\omega}{(1+j\tau\omega)^3} \right|^2 d\omega$

avec  $|1+j\tau\omega|^3 = \sqrt{1+3(\tau\omega)^2+3(\tau\omega)^4+(\tau\omega)^6} = \sqrt{(1+(\tau\omega)^2)^3} = [1+(\tau\omega)^2]^{\frac{3}{2}}$

On obtient alors :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |T(\omega)|^2 d\omega = \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{(x)^2}{(1+x^2)^3} dx = \frac{\pi}{16\tau} \quad \text{avec } x=\tau\omega \text{ donc } dx=\tau d\omega$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|T(\omega)|^2}{\omega^2} d\omega = \tau^2 \int_{-\infty}^{+\infty} \left| \frac{1}{(1+x^2)^3} \right|^2 \frac{dx}{\tau} = \frac{3\pi\tau}{16}$$

Ainsi, le bruit équivalent en charge peut être calculé à partir de l'expression suivante :

$$\boxed{ENC = \frac{e^2}{2} \sqrt{\frac{1}{16\tau} AC_D^2 + \frac{3}{16} \tau B + \frac{3}{16} \tau \frac{A}{R_s^2}}}$$

### **Référence bibliographique :**

- [12] Cohen-Solal M, "Electronique associée au détecteur à pixels de l'expérience DELPHI en collisionneur LEP2 au CERN," *Thèse de l'université Paris 7 – Denis Diderot*, 1996

## **Chapitre III**

### **La radio-imagerie interventionnelle pour la localisation du ganglion sentinelle**

A partir du développement de l'imageur POCI, nous nous proposons d'étudier et d'évaluer dans ce chapitre, l'apport de la technique d'imagerie per-opératoire pour la détection du premier relais ganglionnaire lymphatique ou *ganglion sentinelle* drainant les tumeurs du sein. Ce protocole consiste à pratiquer un curage ganglionnaire uniquement en cas d'envahissement du premier relais ganglionnaire chez des patients atteints d'un mélanome malin ou d'un cancer du sein. Dans ce dernier cas, la détection du ganglion sentinelle constitue actuellement la procédure du radio-guidage la plus largement décrite. Au-delà de son enjeu thérapeutique majeur, le protocole du ganglion sentinelle pour le cancer du sein représente donc une application médicale de choix pour l'étude de l'imagerie per-opératoire.

Après avoir introduit l'aspect clinique du protocole du ganglion sentinelle, nous aborderons dans un premier temps la problématique de l'imagerie interventionnelle à travers une étude comparative des performances de détection d'une sonde de comptage et de l'imageur POCI basée à la fois sur des simulations numériques et sur des études expérimentales sur un fantôme anthropomorphique. Nous présenterons ensuite les résultats de l'expertise clinique menée en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Enfin, nous discuterons à partir de l'ensemble de ces résultats du rôle de l'imagerie per-opératoire, avant de dégager des perspectives cliniques.

## **1 Une nouvelle approche diagnostique du cancer : la biopsie du ganglion sentinelle**

La spécificité d'une tumeur maligne réside en sa capacité à infiltrer les tissus voisins, et à diffuser à travers l'organisme par les voies lymphatiques et hématogènes, formant ainsi des métastases à distance. Dans ce contexte, le diagnostic d'un cancer s'accompagne traditionnellement d'un bilan d'extension examinant trois critères : l'extension de la tumeur primitive, l'état des ganglions lymphatiques régionaux et juxta-régionaux, et enfin l'existence de métastases. Cette démarche carcinologique est essentielle à la fois pour amorcer un pronostic et pour établir une stratégie thérapeutique adaptée.

Si les examens cliniques et l'imagerie traditionnelle suffisent pour évaluer l'extension tumorale et métastatique, seul le prélèvement chirurgical des ganglions régionaux et leur analyse histologique permettent d'établir avec certitude leur état. Ainsi, l'évidement des aires ganglionnaires est systématiquement pratiqué mais représente un véritable acte thérapeutique qu'en cas révélé d'envahissement. Considérant cette chirurgie<sup>1</sup> lourde de morbidité post-opératoire (lymphœdème, troubles moteurs et parfois troubles sensitifs) et surtout parfois inutile en terme de bénéfice carcinologique, une alternative au curage ganglionnaire radical est étudiée depuis une dizaine d'années : le prélèvement chirurgical et l'analyse histologique d'un unique ganglion, le premier relais ganglionnaire lymphatique drainant la tumeur, appelé également *ganglion sentinelle*.

Après avoir rappelé brièvement le concept et les enjeux du ganglion sentinelle, nous détaillerons sa validation clinique à travers deux pathologies différentes, puis nous présenterons le protocole de radio-guidage mis en oeuvre pour sa détection.

### **1.1 Le concept du ganglion sentinelle**

En réponse à l'antigénicité des cellules tumorales, les ganglions lymphatiques régionaux peuvent initier et développer des réactions immunitaires. Ils peuvent également capter les cellules tumorales circulantes. Agissant comme « barrière », ces ganglions peuvent, soit détruire complètement les cellules ou, à minima, arrêter temporairement leur migration. Les ganglions lymphatiques régionaux jouent alors un rôle essentiel dans le contrôle de la progression tumorale, et sont donc le reflet de la diffusion et de la prolifération des cellules issues de la tumeur primitive.

Les cellules métastatiques passent par un premier relais ganglionnaire ou ganglion sentinelle avant de diffuser au niveau ganglionnaire supérieur. Celui-ci se comporte comme un « filtre » : tant qu'il n'est pas débordé par un afflux massif de cellules néoplasiques issues de la tumeur primitive, il forme un barrage efficace. La diffusion métastatique étant prédictible et progressive, l'état histologique du ganglion sentinelle est alors théoriquement prédictif de celui du reste de la chaîne ganglionnaire régionale.

Ce concept permet donc d'accéder au diagnostic des aires ganglionnaires via le prélèvement chirurgical d'un unique ganglion, réduisant ainsi considérablement le geste chirurgical et la morbidité post-opératoire associée. La lymphadénectomie sélective des ganglions offre par ailleurs la possibilité d'entreprendre des études anatomopathologiques plus approfondies sur les pièces extraites (pratiques sur coupes sériées ou réactions immunohistochimiques), augmentant ainsi le seuil de détection d'un

---

<sup>1</sup> prélèvement d'une dizaine de ganglions

éventuel envahissement (de 9 à 33 % dans le cadre des cancers mammaires [1]). Après examen histopathologique, cette méthode permet alors d'accéder à une sélection pertinente des patients devant bénéficier d'un évidement ganglionnaire extensif en cas d'envahissement, procédure alors essentielle dans le contrôle local de la maladie.

Si ce concept présente de nombreux avantages, il impose néanmoins dans la pratique une identification précise du ganglion sentinelle (celui-ci n'étant pas forcément le plus proche de la tumeur) associée à une analyse histologique minutieuse. Nous allons présenter dans ce qui suit la validation clinique de ce concept, en focalisant principalement l'exposé sur les moyens mis en œuvre pour localiser le ganglion sentinelle.

## **1.2 La validation clinique du concept**

Précurseur du concept dès 1977, RM. Cabanas [2] a étudié grâce à la lymphographie<sup>1</sup> les modalités d'envahissement ganglionnaire à travers une centaine de patients présentant un cancer de la verge. Il a ainsi pu démontrer l'existence d'un ganglion susceptible d'être envahi en premier (parfois le seul) et recommanda alors un évidement ganglionnaire radical selon le statut de ce ganglion, qu'il baptisa sentinelle. Depuis, le développement de la méthode s'est essentiellement articulé autour de deux pathologies tumorales à sanction chirurgicale lourde et très controversée : le mélanome cutané malin et le cancer du sein. Après avoir établi leur prédisposition à la procédure de la biopsie du ganglion sentinelle, nous présenterons l'avancement de la validation clinique du protocole pour ces deux pathologies.

### **1.2.1 Le mélanome malin**

Si la fréquence des mélanomes malins est inférieure à celle des autres tumeurs cutanées (épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire), son pronostic redoutable en fait la première cause de mortalité par cancer cutané. Son incidence dans les années 1970 était en France de 1 000 nouveaux cas environ par an et celle-ci double tous les dix ans. L'intérêt thérapeutique des curages ganglionnaires systématiques réalisés sur les patients atteints de mélanomes cutanés, sans adénopathie palpable (80% des mélanomes diagnostiqués) a été mis en cause dès le début des années 1980. En effet, les résultats des curages ganglionnaires révélaient des métastases dans seulement 10% des cas. Dès 1977, deux études randomisées [3, 4] ont montré l'absence de bénéfice en terme de survie entre un groupe ayant subi un curage ganglionnaire de principe et un groupe soumis à une simple surveillance clinique des aires ganglionnaires. La morbidité opératoire étant supérieure au bénéfice attendu, les curages prophylactiques ont été peu à peu abandonnés. Toutefois, le risque de sous évaluer le stade du cancer gênait l'indication de traitements complémentaires après exérèse de la tumeur primitive (curage ganglionnaire thérapeutique, chimiothérapie et récemment immunothérapie).

C'est dans ce contexte qu'en 1992, Morton et al [5] reprennent le concept du ganglion sentinelle introduit par Cabanas et en vérifient le bien-fondé pour le mélanome. Devant l'impossibilité de repérer le premier ganglion du territoire de drainage sur des notions d'anatomie classique, la technique consiste à injecter un colorant – le bleu de méthylène – dans le derme entourant la tumeur primitive puis à observer le drainage lymphatique pendant l'intervention chirurgicale. Le ganglion sentinelle est alors défini comme étant le premier ganglion à se colorer en bleu. Dans leur étude pilote, ils associent

---

<sup>1</sup> Examen radiologique des vaisseaux et ganglions lymphatiques après l'injection d'un produit de contraste.

au prélèvement du ganglion sentinelle un curage ganglionnaire systématique. Ils démontrent ainsi que l'absence de métastase au niveau du premier ganglion exclut quasiment le risque de métastase au niveau des autres ganglions. Cependant, les ganglions sentinelles n'ont pas été repérés dans 20 % des cas du fait essentiellement, de drainage aberrant (ganglions intermédiaires, saut de relais, drainage paradoxal) et de difficultés de dissection. Pour renforcer l'efficacité de détection, Alex et al [6] associent en 1993 la méthode de détection par le bleu vital à une méthode utilisant une sonde de radio-détection per-opératoire, après injection intradermique d'une solution de sulfure colloïdal de Rhénium marquée au technétium 99m. La détection isotopique du ganglion sentinelle s'avère alors être une technique très avantageuse puisqu'elle réduit le taux d'échec à 9 % [6, 7].

Depuis, plusieurs études ont permis d'affiner les méthodes de détection qui permettent d'accéder à des taux d'identification proches de 100% et ont confirmé la valeur prédictive de l'état histologique du ganglion sentinelle. Actuellement, la biopsie du ganglion sentinelle pour le diagnostic des aires ganglionnaires drainant les mélanomes est pratiquée en routine dans de nombreux centres cliniques [8-10].

### **1.2.2 Le cancer du sein**

En France, on estime qu'une femme sur onze développe un cancer du sein au cours de sa vie avec 34 000 nouveaux cas chaque année. Il est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Dans le cadre de cette pathologie, la connaissance de l'état ganglionnaire est indispensable puisqu'elle représente le facteur principal du pronostic de la maladie. Cependant, le diagnostic de plus en plus précoce de ce cancer qui permet de dépister des tumeurs mammaires de petite taille, a pour conséquence de révéler, lors des curages ganglionnaires systématiques, des ganglions indemnes de tout envahissement dans plus de la moitié des cas [11, 12].

Les résultats encourageants obtenus pour le mélanome ont donc entraîné l'extension de la méthode du ganglion sentinelle aux patients atteints d'un cancer du sein. La faisabilité du concept du ganglion sentinelle a été établie par les équipes de Giuliano et Krag [13, 14] dès 1994. Ces études ont cependant révélé un taux d'échec de détection très supérieur à celui rencontré dans le cadre du mélanome (de 18 % à 35 % selon la technique de détection utilisée). Par ailleurs, l'application de ce concept s'est accompagnée d'une forte présence de ganglions sentinelles faux négatifs, c'est à dire de ganglions sains mais non prédictifs de l'état du reste de la chaîne ganglionnaire, amenant à considérer une aisselle comme indemne alors qu'il existe bien un envahissement ganglionnaire. Ces taux de faux négatifs étaient de l'ordre de 12%<sup>1</sup> à comparer au >1% tolérés dans le cadre des mélanomes malins.

Cette présence de faux négatifs reflète la fragilité du concept du ganglion sentinelle pour le cancer du sein. Elle réside principalement dans la complexité des modalités d'envahissement des cancers mammaires. Les configurations anatomiques de la tumeur comme sa taille ou sa localisation et celles des ganglions (volume) influent directement sur le processus de dissémination progressif. En plus d'être à l'origine des faux négatifs, ces données anatomiques sont responsables de certains échecs de détection. En conséquence, Veronesi et al [15] ont préférentiellement orienté cette pratique thérapeutique vers les tumeurs à faible risque d'envahissement ganglionnaire. Ils obtiennent un taux de faux négatifs n'excédant pas 3 % et dont la moitié est issue de tumeurs multifocales. Le taux de détection associé est de 98 % et atteint 100% en considérant les résultats obtenus pour des tumeurs inférieures à 15 mm de diamètre. En tenant compte de ces données anatomiques, les travaux publiés de 1997 à 2001 incluant des études sur plus de 100 patients ont confirmé ces premiers résultats et

---

<sup>1</sup> Pourcentage établi par rapport au nombre de ganglions sentinelles envahis.

démontrent des taux de détection du ganglion sentinelle par la procédure isotopique de l'ordre 97% avec 0 à 5% de faux négatifs. Dans quelques études, le taux de succès d'identification du ganglion sentinelle atteint les 99% avec l'association d'un colorant [16].

La méthode de biopsie du ganglion sentinelle relativement simple à mettre en œuvre et encourageante de par ses résultats, se généralise aujourd'hui rapidement en Europe, en Amérique du Nord et au Japon. Toutefois, contrairement aux mélanomes cutanés, le curage ganglionnaire axillaire permet un excellent contrôle loco-régional des néoplasies du sein avec moins de 2 % de rechute chez les patients ayant subi un curage systématique contre 20 % pour ceux étant placé sous simple surveillance [17, 18]. Ainsi, avant d'abandonner l'évidement ganglionnaire prophylactique, de nombreuses études cliniques sont encore nécessaires pour établir la qualité de la valeur pronostique du ganglion sentinelle.

### **1.2.3 Vers une généralisation de la méthode**

Dans le cadre du mélanome malin et du cancer du sein, le concept du ganglion sentinelle a radicalement modifié l'approche diagnostique des aires ganglionnaires mais également la prise en charge thérapeutique des patients. Depuis peu, des études cliniques laissent entrevoir de nouvelles indications à cette méthode dans le cadre des tumeurs solides : ORL [19], estomac [20, 21], colon [22, 23], prostate [24], poumon [25]. Ainsi, la biopsie du ganglion sentinelle est aujourd'hui en phase initiale de généralisation et risque de prendre une place prépondérante dans les grandes pathologies tumorales à sanction chirurgicale, en favorisant des interventions moins invasives.

Actuellement, si la méthode du ganglion sentinelle se généralise, sa validation clinique n'est pas complètement établie et repose sur la réduction du nombre de ganglions faux négatifs. Pour cela, les études cliniques visent toutes deux objectifs : affiner la corrélation entre l'envahissement du ganglion sentinelle et celui de la chaîne ganglionnaire, via des études anatomopathologiques plus poussées et améliorer la méthode d'identification du premier relais ganglionnaire. Nous allons à présent décrire les différentes modalités du protocole de détection du ganglion sentinelle.

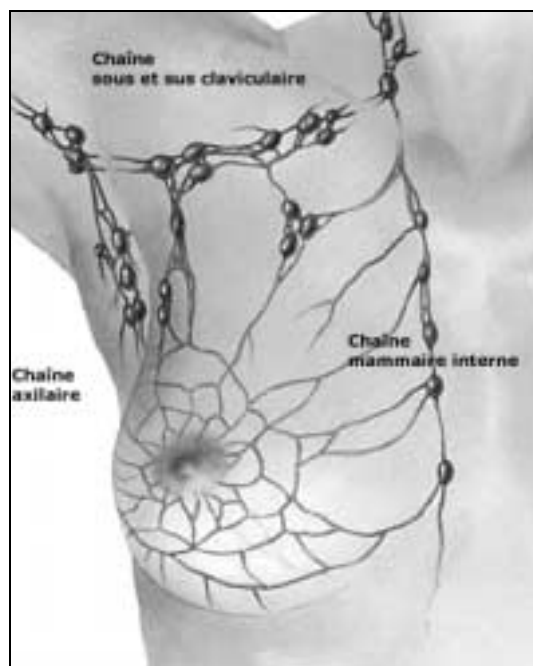
## **1.3 Protocole clinique pour la détection du ganglion sentinelle**

Face à une localisation non prédictible du ganglion sentinelle, un protocole de détection a été établi tant pour optimiser l'efficacité de détection que pour limiter l'étendue du geste chirurgical. Si ce protocole fait actuellement l'objet de nombreuses études cliniques (optimisation des différentes modalités), il s'articule principalement autour de deux étapes : l'identification et le repérage transcutané du ganglion radio-marqué par lymphoscintigraphie, puis son prélèvement chirurgical assisté par colorimétrie et radio-guidage. Ces différentes méthodes vont être détaillées dans cette partie.

### **1.3.1 La pré-localisation du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie**

La position du ganglion sentinelle est généralement imprédictible. En effet, dans le cadre des mélanomes malins cutanés, les voies de drainage lymphatique sont très étendues pour les membres supérieurs et inférieurs et particulièrement imprévisibles pour les mélanomes du thorax, de l'abdomen,

de la tête et du cou. Par ailleurs, l'envahissement ganglionnaire des tumeurs mammaires ne se fait pas uniquement par la voie lymphatique axillaire mais aussi par voie mammaire interne, sous et sus-claviculaire (cf. schéma III.1). Face à ces considérations anatomiques, une lymphoscintigraphie est réalisée pour établir à la fois la cartographie radioactive du drainage lymphatique de la tumeur et la localisation transcutanée du premier relais ganglionnaire (en moyenne 2 par patient).



**Figure III.1** : Schéma anatomique des différentes chaînes ganglionnaires lymphatiques drainant le sein.

Le principe de l'exploration isotopique du système lymphatique repose sur l'injection d'un radio-traceur technétié au niveau de la tumeur qui, de par ses propriétés colloïdales, subit la migration lymphatique jusqu'aux relais ganglionnaires. Pour la détection isotopique du premier relais, l'agent radio-pharmaceutique doit diffuser rapidement du site d'injection au canal lymphatique. Il doit également présenter une fixation maximale dans le ganglion sentinelle avec une distribution réduite au niveau des ganglions secondaires. La taille des colloïdes du radio-traceur est la principale responsable de ces performances. La vitesse de diffusion du radio-traceur dans le canal lymphatique est inversement proportionnelle à la taille des particules. Par ailleurs, sa rétention intra-ganglionnaire par phagocytose est d'autant plus efficace que la taille des colloïdes est importante. Le meilleur compromis semble être obtenu pour des particules de 50 à 200 nm [26]. Les radio-traceurs couramment utilisés pour la détection isotopique de ganglion sentinelle sont actuellement le  $^{99m}\text{Tc}$  d'albumine colloïdale et le  $^{99m}\text{Tc}$  sulfure de colloïde.

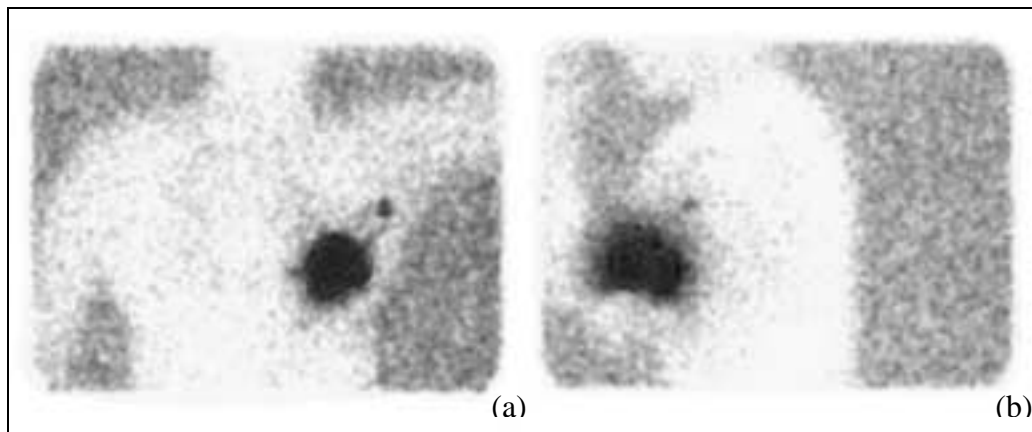
La radioactivité retenue dans le ganglion sentinelle est de l'ordre de 1% de la dose injectée. La concentration du traceur doit donc être suffisante pour localiser le ganglion sentinelle via l'imagerie externe mais également par la sonde per-opératoire. Les activités totales injectées varient alors de 10 à 80 MBq pour des volumes de 0.2 à 1ml [16, 27].

L'efficacité à reproduire les conditions physiologiques du drainage lymphatique de la tumeur dépend principalement du mode d'administration du traceur. Pour les mélanomes cutanés, l'injection



est réalisée en intra-dermique, en plusieurs points à la périphérie de la tumeur ou de la cicatrice<sup>1</sup>. Dans le cas des cancers du sein, le radio-traceur peut être injecté selon quatre méthodes différentes : en intra-tumoral, péri-tumoral, peri-aréolaire ou intra-dermique. S'il existe actuellement une controverse sur la performance respective de chacun de ces types d'injection, il semblerait que les approches extra-tumorales soient les plus efficaces. Celles-ci révèlent un drainage s'effectuant dans 80 % des cas vers l'aisselle, avec d'autres possibilités de drainage vers la chaîne mammaire interne ou vers l'étage sus-claviculaire [28].

L'examen scintigraphique est réalisé de 2 à 18 heures après l'injection selon le traceur et son mode d'administration. La mise en évidence des trajets lymphatiques atypiques permet le repérage du premier relais ganglionnaire dans 98 % des cas avec la lymphoscintigraphie [29]. A l'issue de cet examen, un marquage cutané en regard de la position du ganglion sentinelle est généralement pratiqué pour délimiter le champ opératoire. L'identification et l'exérèse du ou des ganglion(s) sentinelle(s) sont ensuite réalisées en bloc opératoire à l'aide d'un colorant et (ou) d'un compteur mono-pixel de radioactivité.



**Figure III.2 :** Images scintigraphiques d'un ganglion sentinelle dans la région axillaire et du site d'injection du traceur radioactif sous deux incidences différentes : face (a) et profil (b).

### 1.3.2 La détection per-opératoire par colorimétrie

La technique colorimétrique consiste en l'injection intradermique d'un colorant bleu (bleu isosulphan, bleu de méthylène, bleu patent) dans la région tumorale primitive. Longtemps utilisée pour décrire le système lymphatique, la colorimétrie permet de visualiser dans le foyer opératoire le drainage lymphatique vers le premier relais ganglionnaire. L'avantage de cette technique repose sur sa simplicité de mise en œuvre et d'observation. Cependant, la rapidité de diffusion et d'élimination du colorant dans les canaux lymphatiques constitue une des principales limites de cette technique de détection puisque le ganglion sentinelle se définit théoriquement comme le premier ganglion coloré. Ainsi, l'identification du ganglion sentinelle dans le foyer opératoire résulte le plus souvent des informations délivrées par le compteur de radioactivité associées à celles obtenues par le colorant.

<sup>1</sup> En cas d'ablation de la tumeur.

### 1.3.3 Le radio-guidage per-opératoire avec les sondes mono-pixel

Les compteurs de radioactivité mono-pixel basés sur des scintillateurs ou des semi-conducteurs (cf. chapitre I, § 2.2) sont capables de fonctionner au contact de la peau et dans le foyer opératoire. A ce titre, ils constituent un outil indispensable pour le praticien puisqu'ils assurent la qualité du geste chirurgical, en intervenant dans chacune des étapes de la biopsie du ganglion sentinelle :

- Phase pré-opératoire : Les sondes permettent de réduire la taille de l'incision via un repérage précis sur la surface cutanée de la position du ganglion sentinelle sous-jacent. Cette pré-localisation est essentielle dans la mesure où le marquage cutané issu de la lymphoscintigraphie n'assure plus une concordance précise avec la position du ganglion après déplacement du patient au bloc opératoire. Par ailleurs, certaines équipes médicales dépourvues de service de médecine nucléaire, utilisent les sondes comme seuls outils de pré-localisation transcutanée du ganglion sentinelle.
- Phase per-opératoire : Les compteurs de radioactivité autorisent une exploration plus limitée du creux axillaire en guidant le chirurgien durant l'exérèse du ganglion. De nombreuses équipes considèrent actuellement que cette technique et celle de la colorimétrie sont complémentaires en offrant les meilleurs taux d'identification du ganglion sentinelle en cas d'association (jusqu'à 99%) [30].
- Phase post-opératoire : Les sondes mono-pixel permettent de confirmer l'efficacité du geste d'exérèse, soit par l'absence de toute radioactivité résiduelle dans la plaie opératoire, soit par comptage des pièces extraites.

Les sondes permettent donc à la fois une localisation précise des ganglions radio-marqués et un contrôle en temps réel de la qualité du geste opératoire. Cette technique d'assistance chirurgicale par radio-guidage est aujourd'hui une pratique standard en cancérologie, où l'excision complète des ganglions sentinelles est indispensable pour envisager une stratégie thérapeutique. Cependant, l'expérience clinique montre certaines limites de détection en fonction des situations anatomiques et physiologiques rencontrées : faible spécificité du traceur radioactif, ganglion à proximité du site d'injection hyperfixant et présence de plusieurs foyers de fixation dans le champ de détection de la sonde. Ces limites inhérentes à la technique de comptage conduisent parfois à des échecs cliniques que l'imageur per-opératoire POCI peut combler en réalisant une cartographie radioactive du foyer opératoire.

De manière générale, comme toute nouvelle méthode, l'intérêt de l'imagerie per-opératoire est très controversée par la communauté médicale. Dans ce contexte, nous avons décidé d'étudier et de quantifier l'apport de l'imagerie per-opératoire à travers deux approches : l'une basée sur une étude physique comparative des performances de détection de la sonde et de l'imageur POCI et l'autre reposant sur une expertise clinique. Cette évaluation a été réalisée à travers la détection du ganglion sentinelle drainant les tumeurs du sein. En raison de la taille très limitée de l'incision réalisée dans le cadre de ces chirurgies conservatrices du sein, nos études seront principalement focalisées sur la pré-localisation transcutanée du ganglion sentinelle.

## **2 Etude comparative des systèmes de détection per-opératoire dans le cadre du protocole de localisation du ganglion sentinelle**

Avant d'aborder l'expertise clinique de l'imageur POCI, nous avons évalué l'intérêt de l'imageur per-opératoire à travers une étude physique des performances de détection de notre caméra et d'une sonde de comptage dans le cadre du protocole de localisation du ganglion sentinelle pour les cancers du sein. L'objectif de cette étude est de situer, en terme de détection per-opératoire, les enjeux du protocole du ganglion sentinelle et de dégager, en fonction des différentes situations cliniques rencontrées, une éventuelle complémentarité entre la sonde et l'imageur. En effet, si la sonde est un outil de choix pour une localisation de contact, l'utilisation de l'imageur POCI peut renforcer l'efficacité de détection, en terme de rapport signal sur bruit, lorsque le ganglion est situé profondément dans le creux axillaire ou proche du site d'injection.

Afin de définir précisément les situations cliniques critiques pour la localisation transcutanée du ganglion sentinelle, notre étude physique est basée à la fois sur des simulations numériques Monte Carlo et des études expérimentales sur un fantôme anthropomorphique.

### **2.1 Etude par simulation numérique Monte Carlo**

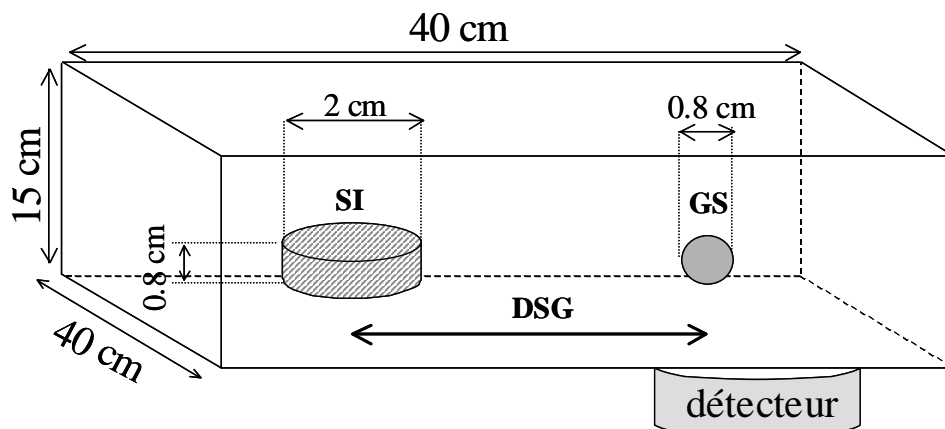
La première étape de cette étude comparative a consisté à étudier et à quantifier par simulation numérique la capacité de détection du ganglion sentinelle de l'imageur POCI et d'une sonde de comptage actuellement commercialisée en fonction de différentes conditions de détection rencontrées dans le cadre du cancer du sein (variation de la profondeur du ganglion dans les tissus et de l'activité retenue dans le ganglion). Pour cela, l'ensemble des systèmes de détection ainsi que le champ opératoire ont été modélisés comme nous allons le voir.

#### **2.1.1 Méthode de simulation**

##### *a) Simulation du contexte opératoire : le fantôme numérique et les systèmes de détection*

Le fantôme 3D défini selon la figure III.3 modélise la situation clinique rencontrée lors de la détection du ganglion sentinelle en bloc opératoire. Pour cela, nous avons considéré les données cliniques associées au contexte anatomique (tailles du ganglion et du site d'injection, leurs profondeurs respectives) et physiologique (activités injectées, activités retenues par le ganglion) correspondant à un délai de 16 heures entre l'intervention chirurgicale et l'injection du  $^{99m}\text{Tc}$ . La scène anatomique est modélisée par un parallélépipède rectangle en plexiglas de 40 cm de long et de large et de 15 cm de hauteur, simulant les tissus. Le mode d'injection étant principalement péri-tumoral dans le cadre du cancer du sein, le site d'injection après 16 heures de diffusion est simulé par une galette de 2 cm de diamètre et de 0.8 cm d'épaisseur, placée à 3 cm de profondeur remplie d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$ . Le ganglion sentinelle est représenté par une source sphérique  $^{99m}\text{Tc}$  de 8 mm de diamètre qui correspond au volume moyen des ganglions sentinelles détectés en bloc opératoire ( $0.3 \text{ cm}^3$ ) [31]. Le ganglion est positionné de 1 à 12 cm de la tumeur (distances exprimées entre les centres du site d'injection et du ganglion sentinelle). Les distances entre la tumeur et le ganglion observées en bloc opératoire peuvent être supérieures à 12 cm, mais nous avons choisi de focaliser notre étude numérique sur les situations cliniques où la tumeur est placée à proximité du ganglion, c'est à dire

lorsque la tumeur se situe au niveau des quadrants externes du sein (50% des cas rencontrés) et le ganglion sentinelle est localisé dans le creux axillaire.



**figure III.3** : Représentation du fantôme 3D simulé. SI : Site d'injection ; GS : Ganglion Sentinelle ; DSG : Distance bord à centre entre le site d'injection et le ganglion sentinelle.

Les deux types de détecteur per-opératoire sont également modélisés : pour le compteur mono-pixel, nous avons simulé la configuration de la sonde Europrobe commercialisée par Eurorad (France) et l'imageur POCI a été modélisé en considérant sa tête de détection  $\gamma$  haute sensibilité. Les configurations respectives de ces deux détecteurs sont résumées dans le tableau III.4. Pour chacune des positions du ganglion sentinelle, les détecteurs sont déplacés selon un axe longitudinal passant par les centres du site d'injection et du ganglion sentinelle. Ils parcourent cet axe de 0 à 15 cm du centre du site d'injection par pas de 5 mm pour la sonde et par pas de 3 cm pour l'imageur (ce qui assure une zone de recouvrement entre chaque image). Par ailleurs, pour être proche des conditions de détection en bloc opératoire, nous avons fixé les temps d'acquisition de chaque pas à 5 secondes pour la sonde et 30 secondes pour l'imageur.

Détecteur	Système de détection	scintillateur	collimateur
Sonde Europrobe (Eurorad)	CsI(Tl) couplé à une photodiode	5 mm de diamètre 1 cm d'épaisseur	ouverture de 5 mm de diamètre 5 mm d'épaisseur
POCI	CsI(Na) couplé à une photodiode à localisation intensifiée	40 mm de diamètre 3 mm d'épaisseur	trous de 1.4 mm de diamètre Septa de 0.3 mm 15 mm d'épaisseur

**Tableau III.4** : Configurations utilisées pour modéliser les détecteurs per-opératoires.

Cette simulation modélise une situation clinique “ idéale ” dans la mesure où les détecteurs sont positionnés perpendiculairement aux tissus et qu'ils disposent tous deux d'un blindage latéral parfait (bague en plomb d'1 cm d'épaisseur).

*b) Le code de simulation*

Cette étude comparative repose essentiellement sur l'utilisation d'un code de simulation numérique de type Monte Carlo basée sur le programme MCNP (Monté Carlo à N Particules). Ce dernier gère intégralement le transport et les interactions du rayonnement  $\gamma$  dans un système matériel dont on peut définir précisément la géométrie et la nature. Dans notre cas, les particules  $\gamma$  issues des sources fantômes de  $^{99m}\text{Tc}$  (140 keV) sont suivies à travers les tissus et le collimateur, jusqu'à ce qu'elles cèdent toute ou une partie de leur énergie dans le cristal scintillant. En sortie de ce code de simulation, nous disposons d'une cartographie du dépôt d'énergie dans le détecteur, où chaque particule  $\gamma$  générée est caractérisée par la position de ses interactions de nature photoélectrique ou Compton et par les dépôts d'énergie correspondants<sup>1</sup>.

Afin d'approcher les conditions réelles de détection, la simulation intègre également les performances de l'imageur POCI. La résolution énergétique expérimentale de 32 % à 140 keV est obtenue par la convolution du dépôt d'énergie avec une distribution gaussienne modélisant les fluctuations statistiques issues des différentes étapes de conversion de l'énergie déposée au niveau du tube II et de la photodiode (cf. chapitre II §3.1.2). La sélection en énergie de  $\pm 25$  % autour du pic d'absorption totale du  $^{99m}\text{Tc}$  est alors définie par une fenêtre de 109 keV à 170 keV. Pour la réponse spatiale, la position du barycentre du dépôt d'énergie créé par une même particule incidente est convoluée avec une distribution gaussienne caractérisant la résolution spatiale intrinsèque de l'imageur de 2 mm.

Dans le cas du compteur mono-pixel, l'influence du rendement quantique de la photodiode couplée au scintillateur CsI(Tl) est également modélisée en convoluant par une distribution gaussienne le dépôt d'énergie de chaque particule détectée. Nous obtenons ainsi la résolution énergétique de 18 % à 140 keV rapportée par le fabricant. La fenêtre en énergie considérée et traditionnellement utilisée est de 110 keV à 200 keV.

*c) Paramètres et critères de détectabilité*

Pour simuler les situations cliniques que peut rencontrer le chirurgien lors de la pré-localisation du ganglion sentinelle, cette étude est réalisée en fonction des différentes grandeurs qui agissent directement sur le processus de détection. Ces paramètres sont :

- le bruit de fond émanant du site d'injection
- l'activité du ganglion sentinelle
- la profondeur du ganglion sentinelle

Ainsi, différentes activités injectées dans la tumeur primitive ont été simulées. Ces activités de 10, 20 et 50 MBq correspondent, après décroissance radioactive, à des activités dans le site d'injection de 1.57, 3.15 et 7.87 MBq au moment de l'intervention chirurgicale. Par ailleurs, en accord avec les données physiologiques publiées [32], nous avons considéré des rapports d'activités de 1/100, 1/250 et 1/500 entre le ganglion et le site d'injection et des profondeurs du ganglion sentinelle dans les tissus de 1 cm, 3 cm et 5 cm.

L'objectif de cette simulation numérique est de définir la capacité de détection de chacun des deux dispositifs en terme de distance minimale entre le site d'injection et le ganglion sentinelle pour

---

<sup>1</sup> En raison du faible parcours des électrons créés dans le scintillateur après l'absorption de rayonnements  $\gamma$  de 140 keV, nous avons supposé que toute l'énergie cédée dans le cristal était déposée au niveau du point d'interaction de la particule  $\gamma$ .

laquelle ce dernier peut être localisé. De manière générale, les critères de détection du ganglion sentinelle ne sont pas clairement établis en situation clinique et sont étroitement liés à l'expérience du praticien. Dans le cadre de cette étude comparative des performances de la sonde mono-pixel et de l'imageur, des paramètres caractérisant la détectabilité du ganglion ont cependant été introduit afin de quantifier objectivement les distances minimales de détection. Les capacités de détection de la sonde sont ainsi définies par le contraste  $C$  et l'écart type  $N\sigma$  :

$$C = \frac{P-M}{P} \times 100 \quad N\sigma = \frac{P-M}{\sqrt{P+M}}$$

La grandeur  $P$  correspond au taux de comptage mesuré lorsque la sonde est à l'aplomb de la position du ganglion sentinelle et  $M$  correspond au taux de comptage minimum mesuré avant que la sonde n'atteigne le pic d'activité du site d'injection (cf. figure III.5). Le contraste représente le rapport entre l'activité spécifique issu du ganglion et le bruit de fond provenant de la diffusion dans les tissus et informe donc sur la possibilité de distinguer le ganglion sentinelle par rapport à son environnement. Ce paramètre est fonction de la résolution spatiale de la sonde et de sa résolution énergétique. L'écart type  $N\sigma$  rend compte des fluctuations statistiques des différents taux de comptage qui influent donc directement sur la détectabilité du ganglion sentinelle. La valeur de l'écart type mesuré avec la sonde de comptage est principalement fonction de l'efficacité et de la résolution énergétique de la sonde. A partir de ces deux paramètres, il est alors possible de définir la distance minimale requise pour localiser le ganglion. D'après les travaux de A.J. Britten basés sur une approche expérimentale, le seuil de détection du ganglion sentinelle correspond à un contraste  $C$  de 25% [33]. Par ailleurs, si l'on considère que les fluctuations statistiques suivent une loi de distribution gaussienne, l'écart type  $N\sigma$  doit être supérieur à 3 pour confirmer la localisation à 99,7 %<sup>1</sup>. Seul le critère de détectabilité le plus restrictif des deux sera considéré pour déterminer les distances minimales de détection pour la sonde.

Dans le cadre d'un système de détection basé sur l'imagerie, le critère de détection du ganglion sentinelle retenu est un rapport signal sur bruit  $S/B$  :

$$S/B = \frac{S}{\sqrt{S+B}}$$

La grandeur  $S$  représente le nombre de coups issus du ganglion présents dans une région d'intérêt entourant l'image du ganglion et  $B$  représente le bruit issu du site d'injection présent dans cette même région d'intérêt. Le facteur  $S/B$  fusionne ainsi les notions de contraste d'image et de fluctuations statistiques. Pour chaque image simulée, le facteur  $S/B$  est calculé en utilisant des régions d'intérêt circulaires de différents diamètres centrées sur l'image du ganglion. La valeur maximale du facteur  $S/B$  obtenue par l'une de ces régions d'intérêt est finalement retenue. Le seuil de détection du ganglion sentinelle fondé sur l'observation des différentes images simulées correspond à  $S/B$  égal à 5.

<sup>1</sup> D'après le théorème de la limite centrale

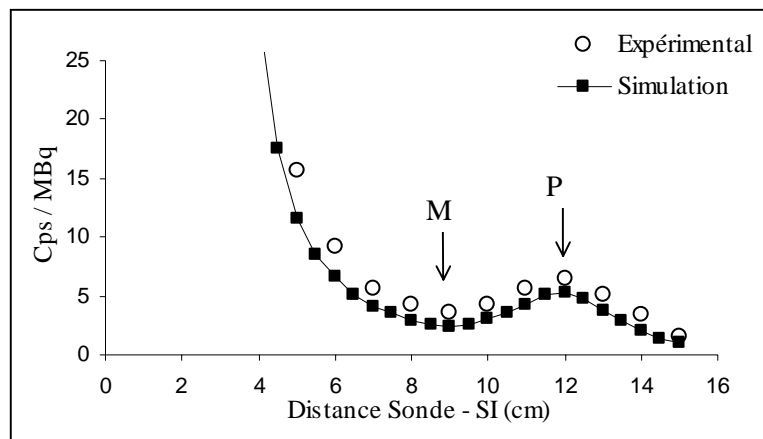
### 2.1.2 Résultats

Après avoir introduit les différentes modalités de la simulation, nous allons maintenant présenter la validation de la simulation numérique puis les résultats obtenus pour les deux dispositifs de détection suivant la profondeur et l'activité du ganglion sentinelle.

#### a) Validation de la simulation

En vue d'établir la validité de la simulation Monte Carlo, nous avons réalisé une étude expérimentale avec la sonde CsI(Tl) Europrobe sur un fantôme en plexiglas à géométrie simplifiée. Le ganglion sentinelle et le site d'injection sont alors représentés par des sources fantômes cubiques contenant 0.5 ml d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$ . Le rapport d'activité entre les deux sources est de 1/250 avec une activité de 9.2 MBq pour le site d'injection. Le fantôme de validation utilisé est un parallélépipède rectangle en plexiglas de  $40 \times 40 \times 60 \text{ cm}^3$  renfermant les sources, placées toutes deux à 3,8 cm de profondeur. Les mesures expérimentales ont été réalisées en déplaçant par pas de 1 cm la sonde mono-pixel le long d'un axe passant par les deux sources et en utilisant un temps d'acquisition de 5 secondes par pas.

La figure III.5 présente les taux de comptage simulés et expérimentaux obtenus avec la sonde mono-pixel. L'accord entre le profil d'activité simulé et expérimental atteste de la validité de la simulation. De plus, les contrastes  $C$  calculés à l'issue des mesures expérimentales et des simulations sont respectivement de 44 % et 53 % avec des écarts types  $N\sigma$  identiques à 14.2. L'incertitude sur le contraste  $C$  déterminé à partir des simulations sera donc de l'ordre de 20 %.



**Figure III.5** : Profil du taux de comptage de la sonde pour un ganglion situé à 12 cm du site d'injection.

#### b) Détectabilité du ganglion sentinelle en fonction de sa profondeur

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe 1.3.1, la position du ganglion sentinelle est imprédictible et ce, même au sein de la chaîne ganglionnaire axillaire. Ainsi, lorsque celui-ci est situé profondément dans le creux axillaire, sa localisation transcutanée est rendue difficile en raison de l'atténuation dans les tissus des rayonnements  $\gamma$  issus du ganglion et de la dégradation de la sélectivité spatiale des systèmes de détection pour des sources placées en profondeur. Nous avons donc évalué les

performances des deux détecteurs en fonction de la profondeur du ganglion sentinelle. Le tableau III.6 présente les distances minimales de détection déterminées pour un rapport d'activité de 1/100 et une activité injectée de 10 MBq dans le site d'injection.

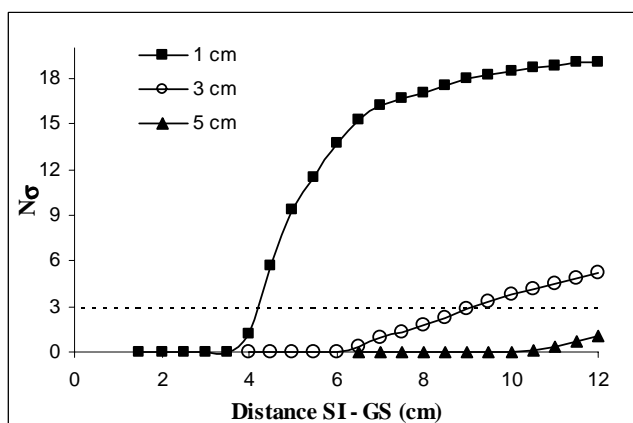
La sonde offre une distance minimale de détection de 4.3 cm lorsque le ganglion est situé seulement à 1 cm et une distance minimale supérieure à 12 cm pour une profondeur de 5 cm. A 1 cm de profondeur, la limite de détection du ganglion sentinelle est imposée par le contraste C. La capacité de la sonde à détecter le ganglion pour de faibles profondeurs dépend donc principalement de sa résolution spatiale et de sa résolution énergétique. Au-delà de 1 cm, le paramètre définissant la distance minimale de détection est l'écart type  $N\sigma$ . Comme l'activité dans le site d'injection et donc le bruit sont constants, ceci montre que l'efficacité de détection est l'élément critique pour la localisation du ganglion sentinelle lorsque la profondeur augmente. En effet, l'efficacité géométrique de la sonde dépend de l'angle solide sous lequel est vu le ganglion et sa variation est inversement proportionnelle à la distance au carré entre la sonde et la source radioactive. L'efficacité géométrique chute donc d'environ 90 % de 1 à 5 cm de profondeur. Ainsi, la décroissance rapide des performances de la sonde en fonction de la profondeur du ganglion s'explique principalement par la dégradation de son efficacité de détection.

Dans le cadre d'une détection avec l'imageur POCI, la diminution de son efficacité est exclusivement attribuée à l'atténuation et à la diffusion Compton des particules dans les tissus. La perte de sensibilité ainsi obtenue est de 14 % et 57% respectivement dans 1 cm et 5 cm de milieu diffusant (cf. chapitre 2 §4.1.1). Cette faible variation de l'efficacité influence peu sur les capacités de détection de l'imageur lorsque la profondeur du ganglion augmente puisque les distances minimales de détection sont de 1.5 cm et 3 cm respectivement pour 1 et 5 cm d'épaisseur. Les figures III.7 et III.8 illustrent la différence de comportement des deux dispositifs en fonction de la profondeur du ganglion pour un rapport d'activité et une activité dans le site d'injection fixés.

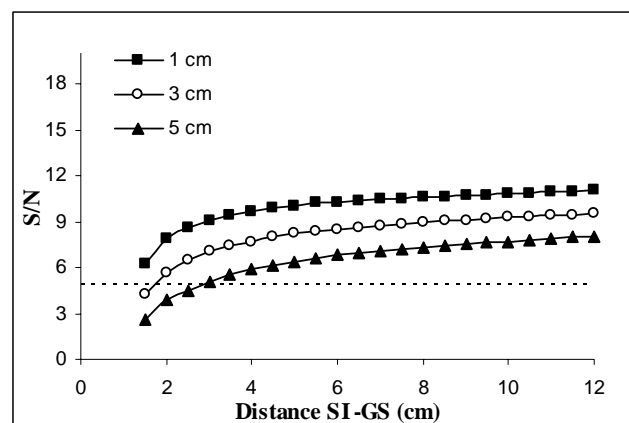
	1 cm	3 cm	5 cm
<b>Sonde</b>	4,3 cm	9,1 cm	> 12 cm
<b>POCI</b>	1,5 cm	1,8 cm	3 cm

**Tableau III.6 :** Distances minimales de détection estimées en fonction des différentes profondeurs du ganglion. Valeurs obtenues pour un rapport d'activité de 1/100 avec une injection de 10 MBq dans le site d'injection.





**Figure III.7 :** Variation de l'écart type en fonction de la distance entre le site d'injection et le ganglion sentinelle. Valeurs obtenues pour un rapport d'activité de 1/100 avec une injection de 10 MBq.



**Figure III.8 :** Variation du rapport signal / bruit en fonction de la distance entre le site d'injection et le ganglion sentinelle. Valeurs obtenues pour un rapport d'activité de 1/100 avec une injection de 10 MBq.

### c) Détectabilité du ganglion sentinelle en fonction de son activité radioactive

La radioactivité retenue dans le ganglion sentinelle dépend d'une part du protocole de détection établi (radio-traceur utilisé, dose injectée, délais de diffusion, etc.), et d'autre part du drainage lymphatique du patient (souvent altéré chez les sujets âgés). En cas de faible activité, le taux de comptage du ganglion peut être occulté par le bruit émanant des tissus adjacents. La capacité du détecteur à rejeter les événements Compton diffusés, c'est à dire sa résolution énergétique, est alors déterminante pour la localisation du ganglion. Afin d'évaluer les performances des deux dispositifs dans ces conditions, les distances minimales de détection ont été déterminées en fonction des différents rapports d'activité entre le site d'injection et le ganglion (tableaux III.9, III.10 et III.11).

En raison de sa bonne résolution en énergie, la réponse de la sonde est théoriquement moins sensible au bruit issu du site d'injection que l'imageur POCI. En effet à profondeur constante, les distances minimales de détectabilité pour la sonde varient peu : de 4.3 cm à 5.9 cm pour un rapport de 1/100 à 1/500 avec un ganglion placé à 1 cm de profondeur (activité injectée de 50 MBq). Toutefois, dès 3 cm de profondeur, la bonne discrimination en énergie de la sonde n'est plus suffisante pour compenser la forte dégradation de son efficacité de détection : pour un rapport 1/500, sa distance minimale de détection est au delà de 12 cm (quelque soit la dose injectée).

Contrairement à la sonde, l'imageur POCI ne détecte pas le ganglion sentinelle (distance minimale supérieure à 12 cm) lorsque celui-ci est placé à 1 cm de profondeur avec une activité injectée de 10 MBq et un rapport de 1/500. Cette limite de détection de l'imageur POCI provient de sa faible efficacité de détection par rapport à celle de la sonde<sup>1</sup> qui ne lui permet pas une statistique suffisante après 30 secondes d'acquisition pour détecter un ganglion avec une activité de 3 kBq. Pour des activités du ganglion supérieures à 3 kBq, on observe la détection des ganglions avec l'imageur jusqu'à un rapport 1/500 et ce, même à 5 cm de profondeur (activité injectée de 50 MBq) contrairement à la sonde inefficace (distance minimale supérieure à 12 cm) au-delà d'un rapport 1/100. Par ailleurs, en dépit de sa faible résolution énergétique, l'imageur POCI offre une capacité à

<sup>1</sup> Les efficacités mesurées expérimentalement à 1 cm de profondeur sont à 140 keV de 3300 cps/MBq et 248 cps/MBq pour respectivement la sonde et l'imageur.

		1/100	1/250	1/500
10 MBq	<b>Sonde</b>	4,3 cm	5,2 cm	6,2 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	3 cm	> 12 cm
20 MBq	<b>Sonde</b>	4,3 cm	5,2 cm	5,9 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	1,8 cm	4,3 cm
50 MBq	<b>Sonde</b>	4,3 cm	5,2 cm	5,9 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	1,5 cm	2 cm

**Tableau III.9 :** Distances minimales de détection estimées en fonction des différents rapports d'activité entre le site d'injection et le ganglion sentinelle. Valeurs obtenues pour une profondeur de **1 cm**.

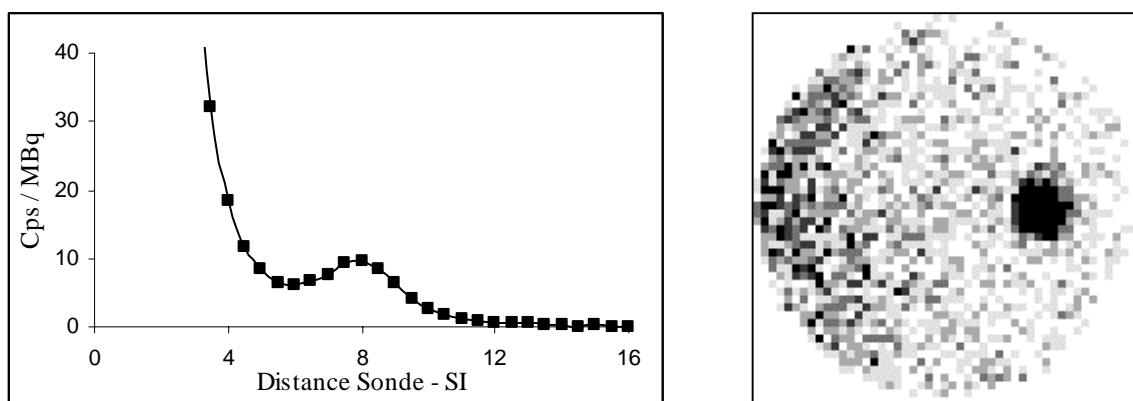
		1/100	1/250	1/500
10 MBq	<b>Sonde</b>	9,1 cm	> 12 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	1,8 cm	6,4 cm	> 12 cm
20 MBq	<b>Sonde</b>	8,3 cm	11,8 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	3 cm	8 cm
50 MBq	<b>Sonde</b>	7,6 cm	10,6 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	1,7 cm	3,4 cm

**Tableau III.10 :** Distances minimales de détection estimées en fonction des différents rapports d'activité entre le site d'injection et le ganglion sentinelle. Valeurs obtenues pour une profondeur de **3 cm**.

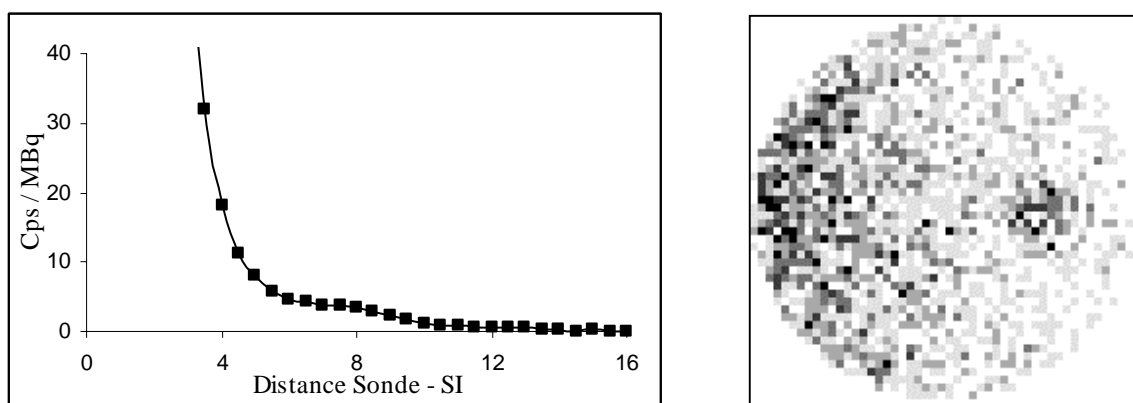
		1/100	1/250	1/500
10 MBq	<b>Sonde</b>	> 12 cm	> 12 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	3 cm	> 12 cm	> 12 cm
20 MBq	<b>Sonde</b>	> 12 cm	> 12 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	1,8 cm	5,3 cm	> 12 cm
50 MBq	<b>Sonde</b>	> 12 cm	> 12 cm	> 12 cm
	<b>POCI</b>	1,5 cm	2,7 cm	5,8 cm

**Tableau III.11 :** Distances minimales de détection estimées en fonction des différents rapports d'activité entre le site d'injection et le ganglion sentinelle. Valeurs obtenues pour une profondeur de **5 cm**.

détecter le ganglion nettement plus importante que celle de la sonde : de 1.5 à 8 cm pour l'imageur contre 8.3 cm à plus de 12 cm pour la sonde dans les mêmes conditions (profondeur de 3 cm et activité injectée de 20 MBq). Cette différence de performances entre les deux systèmes per-opératoires repose sur leur technique intrinsèque de détection. Pour illustrer cette différence de comportement, nous avons déterminé la contribution des événements Compton issus du site d'injection sur les taux de comptage et les images obtenues avec les deux systèmes de détection lorsque ceux-ci sont placés à l'aplomb d'un ganglion situé à 1 cm de profondeur (rapport d'activité de 1/100). Les événements Compton représentent 65 % des particules détectées pour l'imageur et seulement près de 30 % pour la sonde. Malgré cette contribution de bruit plus importante, l'imageur possède un meilleur pouvoir de détection en raison de sa capacité à discriminer le signal spécifique du bruit à partir de la distribution spatiale des événements détectés. Cette propriété de l'imagerie permet de renforcer le rapport signal sur bruit du processus de détection par rapport à un compteur de radioactivité. Les figures III.12 et III.13 présentent cette différence de comportement entre les deux dispositifs pour des rapports d'activité de 1/100 et 1/500 et un ganglion situé à 3 cm de profondeur (pour une injection de 50 MBq).



**Figure 12** : Profil d'activité et image d'un ganglion situé à 8 cm du site d'injection. Données obtenues pour un rapport d'activité de **1/100**, un GS à 3 cm de profondeur et une injection de 50 MBq.



**Figure 13** : Profil d'activité et image d'un ganglion situé à 8 cm du site d'injection. Données obtenues pour un rapport d'activité de **1/500**, un GS à 3 cm de profondeur et une injection de 50 MBq.

En conclusion, ces résultats montrent l'intérêt d'un dispositif basé sur l'imagerie qui, en renforçant le rapport signal / bruit, est capable de localiser des ganglions placés profondément dans les tissus et proches du site d'injection. Nous avons notamment pu montrer que l'imageur était capable de détecter un ganglion sentinelle placé à 5 cm de profondeur même pour un rapport d'activité de 1/500 (distance minimale de détection de 6 cm pour une dose injectée de 50MBq. Par ailleurs, ces résultats ont également souligné que la sonde était plus performante que l'imageur en terme de capacité de détection lorsqu'il s'agissait de localiser un ganglion faiblement radioactif placé à 1 cm de profondeur mais qu'au-delà de 3 cm de profondeur ses limites de détection étaient rapidement atteintes. Toutefois, si ces valeurs obtenues pour la sonde sont en bon accord avec les données publiées [33, 34], cette étude numérique surestime probablement les distances minimales de détection dans la mesure où nous avons modélisé une situation clinique idéale avec une anatomie simplifiée et sans tenir compte de la possibilité d'incliner la sonde par rapport aux tissus pour diminuer l'influence du bruit issu du site d'injection. Dans ce contexte, nous avons confronté ces résultats à ceux obtenus expérimentalement sur un modèle plus réaliste : un fantôme anthropomorphique.

## **2.2 Etude sur fantôme anthropomorphique**

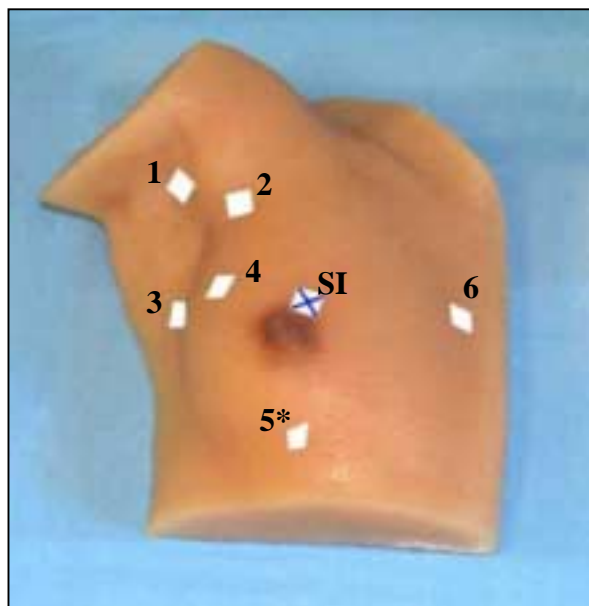
L'évaluation comparative de la sonde CsI(Tl) et de l'imageur POCI a été étendue à travers une étude sur un fantôme anthropomorphique représentant un torse de femme. Cette deuxième étape de notre étude comparative a pour objectif de confirmer les distances minimales de détection simulées, mais également d'établir les temps de détection mis en jeu par chaque dispositif pour localiser le ganglion sentinelle.

### **2.2.1 Méthode expérimentale**

Cette étude a été réalisée à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) sur un fantôme anthropomorphique dédié spécifiquement à l'apprentissage de la détection pré-opératoire du ganglion sentinelle dans le cadre du cancer du sein. Ce buste en silicone permet de simuler diverses positions anatomiques du ganglion dans la chaîne axillaire et dans la chaîne mammaire interne avec une tumeur située dans la région aréolaire (cf. figure III.14 et tableau III.15). Le site d'injection et le ganglion sentinelle sont représentés par des sources radioactives de  $^{99m}\text{Tc}$  de 10 mm<sup>3</sup>. Par ailleurs, dans le cadre de cette étude, nous avons considéré les données physiologiques les plus fréquemment rencontrées : un rapport d'activité de 1/100 avec un site d'injection de 3.7MBq (ce qui correspond à une dose injectée de 20 MBq 16 heures avant la pré-localisation).

La recherche du ganglion a été réalisée en se plaçant dans les deux conditions per-opératoires rencontrées lors d'une localisation transcutanée du ganglion ; c'est à dire avec ou en l'absence d'un examen lymphoscintigraphique préliminaire.

- Lorsque la localisation pré-opératoire du ganglion est réalisée après un examen lymphoscintigraphique, la recherche du ganglion sentinelle se fait traditionnellement autour du marquage cutané. Cette procédure, rappelons-le, est nécessaire pour re-préciser la position du ganglion qui diffère en général de l'ordre de 1 à 3 cm par rapport à celle du marquage cutané.



**Figure III.14 :** fantôme anthropomorphe. Les différentes positions du GS et celui du SI sont indiquées à titre illustratif par des étiquettes.

N°	Distance GS - SI (mm)	Profondeur (mm)
SI		21
1	130	15
2	95	16
3	85	5
4	63	36
5*	76	24
6	81	12

**Tableau III.15 :** Positions des différentes sources de  $^{99m}\text{Tc}$ .  
\* Cette position n'est pas réaliste, mais offre une distance intermédiaire entre le GS et le SI

Pour nous placer dans ce contexte de détection, nous avons délimité la zone d'investigation par un cercle de 5 cm de diamètre entourant le ganglion à détecter (zone matérialisée sur le fantôme par un disque positionné aléatoirement par rapport à la position du ganglion). L'exploration du fantôme anthropomorphe est alors dite locale.

- Lorsque la localisation transcutanée du ganglion est réalisée en l'absence de lymphoscintigraphie préliminaire, la recherche initiale du ganglion sentinelle se traduit par une exploration complète du fantôme. Pour cela, nous avons établi un ordre d'exploration des différentes régions lymphatiques en fonction de la probabilité anatomique de la position du ganglion sentinelle : du creux axillaire vers la chaîne mammaire interne.

En plus de la capacité de détection du ganglion sentinelle, cette étude sur fantôme anthropomorphe intègre la mesure du temps d'exploration nécessaire à la sonde de comptage et à l'imageur pour localiser le ganglion. Contrairement à l'étude numérique précédemment décrite, la sonde mono-pixel est ici utilisée conformément à la pratique standard. Ainsi, elle est inclinée par rapport aux tissus de manière à optimiser le rapport signal/bruit du processus de détection et est déplacée de façon continue sur le fantôme avec un affichage du taux de comptage en temps réel (temps d'intégration d'1 seconde). La présence du ganglion est alors révélée par une augmentation du taux de comptage par rapport au bruit de fond environnant. L'imageur POCI est déplacé par pas de 2 à 3 cm avec des temps d'acquisition de 10 à 15 secondes par pas. Le critère de détection du ganglion sentinelle est basé sur une augmentation locale de la radioactivité sur les images pré-opératoires. Pour renforcer la visualisation du ganglion, les images numériques utilisées sont présentées sous la forme de matrice de  $50 \times 50$  pixels.

Comme nous l'avons vu auparavant, il n'est pas facile de déterminer concrètement en situation clinique un critère de détection. Pour limiter la subjectivité du processus de détection, l'identification

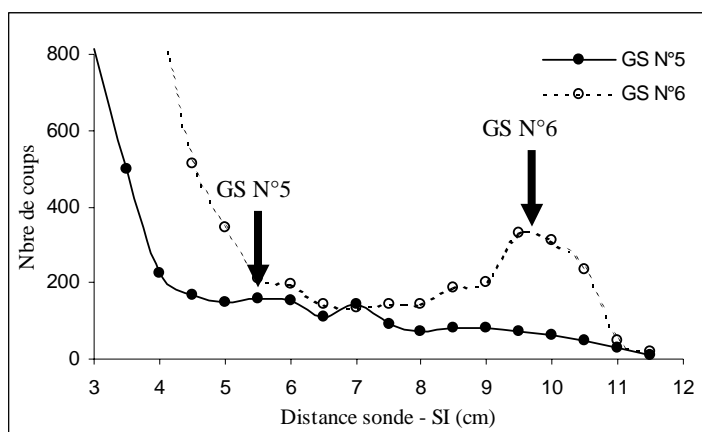
du ganglion était établie simultanément par deux utilisateurs différents. Avant chaque exploration, le système de détection et l'utilisateur sont tirés au sort. La mesure<sup>1</sup> du temps de détection du ganglion sentinelle (à  $t=0$ s le détecteur est positionné sur le fantôme) est alors réalisée 5 fois pour chacune des positions du ganglion et dans chacune des deux conditions per-opératoires décrites précédemment (exploration locale et complète).

## 2.2.2 Résultats

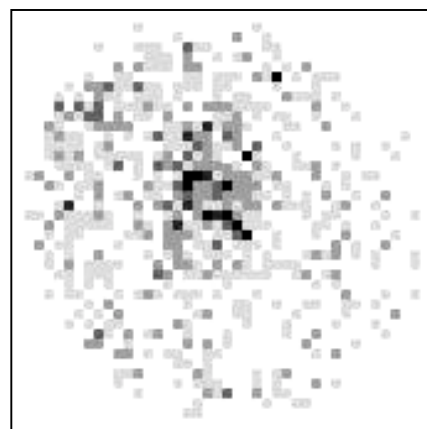
### a) Détectabilité du ganglion sentinelle en fonction de sa position

Avant de s'intéresser aux temps d'exploration nécessaires pour la détection du ganglion sentinelle, nous avons examiné la détectabilité de chacune des positions du ganglion en fonction des deux dispositifs per-opératoires. Avec l'imageur POCL, tous les ganglions ont été détectés. Lors de l'utilisation de la sonde, nous avons observé l'incapacité du détecteur à localiser les ganglions en position N°4 et 5 situés à des profondeurs respectives de 36 et 24 mm et à 6 et 7 cm du site d'injection.

Les résultats obtenus avec la sonde confirment donc les valeurs issues de la simulation numérique qui dans les mêmes conditions (ganglion à 3 cm de profondeur avec un rapport d'activité de 1/100 et une injection de 20 MBq) prédisent une distance minimale de détection de 8.3 cm. La figure III.16 représente les profils d'activité pour un ganglion détecté (N°6) et pour le ganglion N°5 non détecté. Ces mesures expérimentales ont été réalisées en déplaçant par pas de 1cm la sonde mono-pixel le long d'un axe passant par le site d'injection et le ganglion sentinelle et en utilisant un temps d'acquisition de 5 secondes par pas. Par ailleurs, pour illustrer la différence de comportement entre la sonde et l'imageur, l'image per-opératoire de ce dernier est présenté sur la figure III.17.



**Figure III.16 :** Profil du taux de comptage obtenu avec la sonde pour le ganglion sentinelle positionné en N°5.

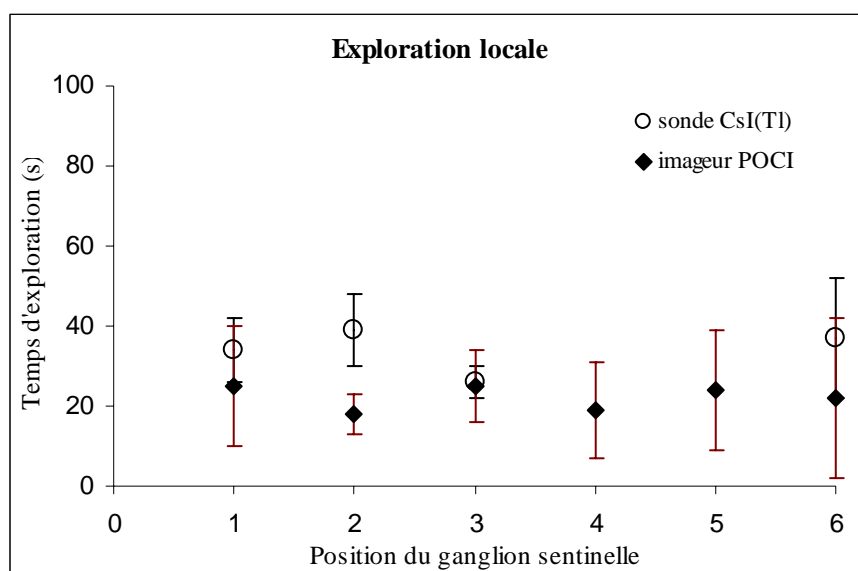


**Figure III.17 :** Image du ganglion sentinelle positionné en N°5. Temps d'acquisition 18 secondes.

<sup>1</sup> Pour ne pas biaiser la mesure du temps d'exploration par la décroissance radioactive du  $^{99m}\text{Tc}$ , les sources ont été renouvelées toutes les deux heures.

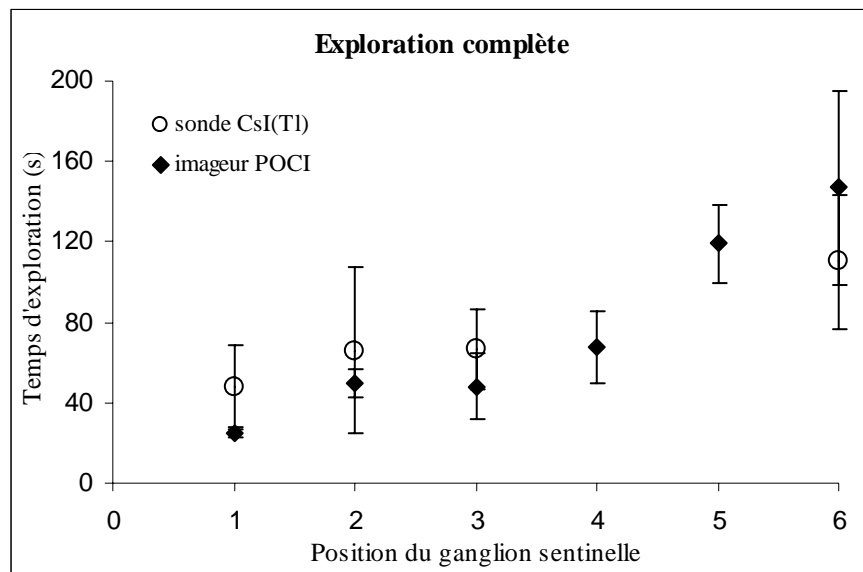
*b) Temps de détection nécessaire à la localisation du ganglion sentinelle*

Les temps de détection du ganglion sentinelle mis en jeu lors d'une exploration locale du fantôme sont présentés sur la figure III.18 en fonction de la position du ganglion. Cette figure représente le temps d'exploration moyen et son écart type associé déterminés à partir des cinq mesures réalisées pour chaque position du ganglion. Les temps d'exploration mesurés avec la sonde varient peu selon la position de 26 à 39 secondes (avec un écart type maximum de 15 secondes pour le ganglion N°6). Les temps de détection mis en œuvre par l'imageur POCI sont également homogènes sur l'ensemble des positions du ganglion : de 18 à 25 secondes avec un écart type variant de 5 à 20 secondes. Ainsi, l'imageur accède à des temps d'exploration d'une région limitée comparables à ceux obtenus avec le compteur de radioactivité aux incertitudes sur la mesure près. Ses performances sont rendues possibles grâce à sa tête de détection haute sensibilité couplée à une surface d'analyse de 13 cm<sup>2</sup>.



**Figure III.18** : Temps de détection moyen du ganglion sentinelle obtenus lors d'une exploration locale en fonction de la position du ganglion.

Les temps de détection nécessaires à la détection du ganglion lors d'une exploration complète du fantôme sont présentés sur la figure III.19. En raison de la procédure d'exploration établie dans ce contexte, les temps de détection augmentent en fonction de la position du ganglion sentinelle. Ils sont en effet plus importants lorsque le ganglion est situé en dehors de la région axillaire puisque notre exploration du fantôme débute, conformément à la pratique clinique, par cette région ganglionnaire. Dans le cadre des mesures effectuées avec l'imageur, les temps d'exploration vont de 25 à 147 secondes. En ce qui concerne les temps obtenus avec la sonde, ils sont compris entre 48 et 67 secondes pour les positions N°1 à 3 et est de 110 secondes pour le N°6. Ainsi, dans le cadre d'une recherche pré-opératoire du ganglion sans lymphoscintigraphie préliminaire, les performances de détection en terme de temps d'exploration sont également comparables pour les deux dispositifs per-opératoires. Au-delà de la procédure de localisation rencontrée en bloc opératoire, ces résultats soulignent la possibilité d'utiliser l'imageur en tant que lymphoscintigraphie pré-opératoire en remplacement d'une gamma-caméra externe. Nous reviendrons sur cet aspect lors de l'expertise clinique de l'imageur.



**Figure III.19 :** Temps de détection moyen du ganglion sentinelle obtenus lors d’une exploration complète en fonction de la position du ganglion.

Cette étude expérimentale sur fantôme anthropomorphique a démontré, conformément aux résultats obtenus par simulation Monte Carlo, la capacité de l’imageur POCI à fournir une localisation transcutanée précise du ganglion même lorsqu’il est situé à environ 7 cm de la tumeur avec des profondeurs supérieures à 3 cm. Par ailleurs, les résultats obtenus ont également révélé des temps d’exploration nécessaires à l’identification du ganglion sentinelle équivalents entre le compteur de radioactivité et le système d’imagerie POCI.

## 2.3 Conclusion

L’étude physique comparative des deux systèmes de détection basée sur des simulations numériques Monte Carlo et sur une approche expérimentale nous a permis de caractériser les performances de détection de la sonde mono-pixel et de l’imageur suivant différentes situations cliniques rencontrées dans le cadre du protocole du ganglion sentinelle. Ainsi, les situations où l’imagerie est décisive pour la localisation transcutanée du ganglion sentinelle ont été identifiées. Ces situations apparaissent lorsque le ganglion est situé en profondeur (dès 3 cm) et positionné à moins de 7 cm de la région d’injection. Dans le cadre du cancer du sein, cette situation se manifeste lorsque la tumeur primitive, autour de laquelle est réalisée l’injection, est placée dans le quadrant supérieur externe du sein (environ 50 % des cas rencontrés). Les résultats de cette étude ont également démontré la capacité de POCI à fournir une localisation précise du ganglion sentinelle pour des temps d’exploration adaptés à une utilisation en bloc opératoire. Ces performances de détection étant établies, nous allons maintenant présenter la validation clinique de l’imageur.



### **3 Evaluation clinique sur l'imagerie per-opératoire**

Le protocole de validation clinique de l'imageur POCI a été mis en place en collaboration avec J.R. Garbay, M. Ricard et J.P. Travagli de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif). L'enjeu de cette expertise clinique est d'établir concrètement le bénéfice de la radio-imagerie interventionnelle dans le cadre de la détection du ganglion sentinelle et par extension de situer son intérêt dans le contexte du traitement chirurgical du cancer assisté par radio-guidage. Après avoir décrit le protocole expérimental suivi, les premiers résultats obtenus seront présentés et discutés.

#### **3.1 Protocole clinique de validation**

Après avoir présenté le protocole de détection du ganglion sentinelle pratiqué à l'IGR, nous détaillerons le protocole mis en place pour évaluer l'intérêt de l'imageur POCI.

##### *a) Protocole standard du ganglion sentinelle à l'IGR*

Le protocole de détection du ganglion sentinelle mis en place à l'IGR consiste en l'injection d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$  sulfure de colloïde répartie en quatre doses de 0.1 ml autour de la tumeur primitive. Avant l'intervention chirurgicale, un examen lymphoscintigraphique est généralement réalisé afin de dénombrer les ganglions sentinelles et repérer, via un marquage cutané, leur position 20 heures après. En bloc opératoire, le chirurgien procède à une pré-localisation du ganglion à l'aide de la sonde CsI(Tl) Europrobe puis injecte une solution de 1 ml de Bleu-V Patent. L'excision du (ou des) ganglion(s) sentinelle(s) est alors pratiquée si le ganglion est « bleu » et (ou) « chaud ». Les activités injectées et les délais entre les différentes étapes de la procédure sont indiqués dans le tableau III.20 pour chaque patiente incluse dans notre protocole de validation.

##### *b) Protocole de validation de l'imageur POCI*

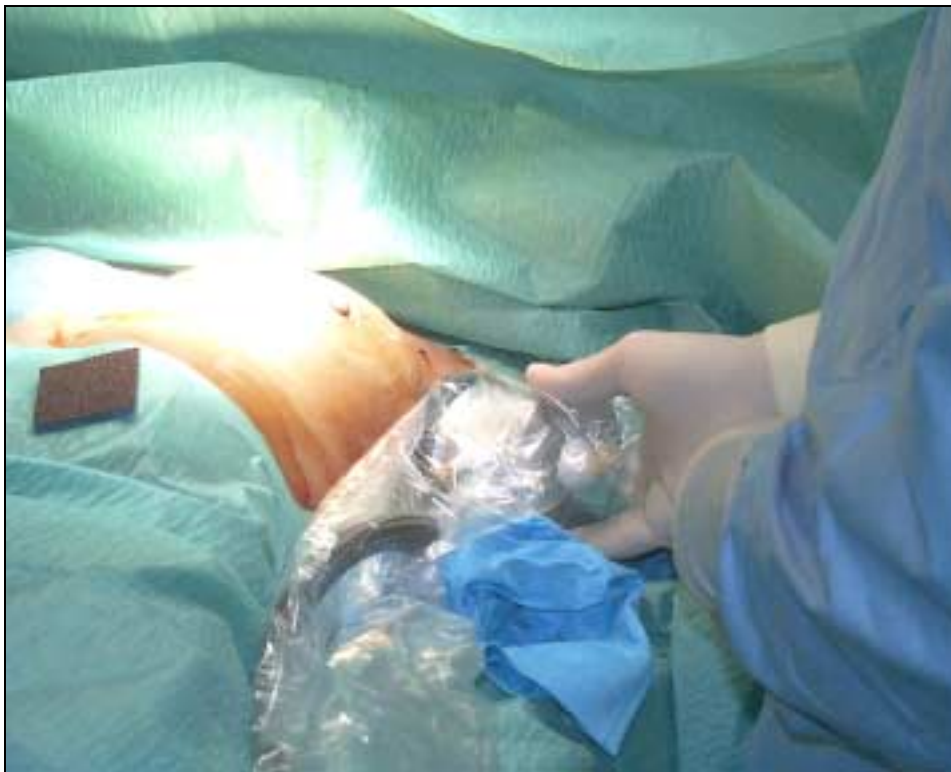
Le protocole de cette expertise clinique inclut seize patientes présentant un cancer du sein. Son objectif est d'évaluer les performances de POCI par rapport à la sonde mono-pixel en termes de capacité de détection du (ou des) ganglion(s) sentinelle(s) et de temps d'exploration. L'étude a été réalisée dans le cadre de la pré-localisation transcutanée du ganglion avec puis sans examen lymphoscintigraphique préliminaire.

- Protocole avec lymphoscintigraphie (12 patientes) : Dans le cadre de la localisation transcutanée du ganglion sentinelle après une lymphoscintigraphie, le protocole expérimental suivi repose sur une utilisation alternée de la caméra et de la sonde mono-pixel. Equipé d'une housse stérile, l'imageur est placé au contact de la peau de la patiente puis déplacé minutieusement pas à pas jusqu'à l'identification du ganglion (cf. figure III.21). La région lymphatique explorée est limitée aux environs du marquage cutané identifiant le ganglion le plus chaud localisé par la lymphoscintigraphie. Le critère de détection du ganglion sentinelle correspond à une augmentation locale de la radioactivité sur les images pré-opératoires. Le temps de prise d'image à chaque pas d'exploration est compris entre 5 et 15 secondes. En raison des faibles activités mises en jeu, des images numériques de 50 par 50 pixels sont utilisées pour renforcer la visualisation du ganglion.

- Protocole sans lymphoscintigraphie (4 patientes) [35] : lorsque la localisation transcutanée du ganglion sentinelle est réalisée sans lymphoscintigraphie préliminaire, l'imageur POCI est le premier détecteur utilisé pour explorer la région lymphatique du creux axillaire vers la chaîne mammaire interne. Un contrôle transcutané de la position des ganglions détectés avec l'imageur est ensuite effectué avec la sonde Europrobe.

Dans chacun de ces deux protocoles, l'excision des ganglions localisés par l'imageur POCI et la sonde de comptage est finalement guidée, conformément au protocole standard, en utilisant la sonde mono-pixel et le colorant bleu.

Pour conduire cette étude clinique comparative, le praticien s'est vu proposer un bref apprentissage de la procédure et des modalités de détection propres à notre dispositif à travers une série d'expériences préliminaires, menées à la fois sur le fantôme anthropomorphique et sur six cas cliniques.



**Figure III.21** : Utilisation de POCI en bloc opératoire lors de la localisation transcutanée du ganglion sentinelle.

Patiente	Localisation de la tumeur primitive	Activité injectée (MBq)	$\tau_1$ (h)	$\tau_2$ (h)
1	union des quadrants supérieurs	54	17	22
2	union des quadrants inférieurs	55	18	21
3	union des quadrants supérieurs	57	18	24
4	quadrant supéro-externe	59	17	25
5	quadrant supéro-externe	31	4	7
6	quadrant supéro-interne	70	18	20
7	union des quadrants externes	70	18	22
8	quadrant supéro-interne	56	17	20
9	quadrant supéro-externe	51	18	24
10	quadrant inféro-externe	51	3	8
11	quadrant supéro-externe	50	3	8
12	union des quadrants inférieurs	59	17	22
13	union des quadrants supérieurs	57	–	22
14	quadrant supéro-externe	46	–	5
15	union des quadrants supérieurs	44	–	7
16	quadrant supéro-externe	57	–	19

**Tableau III.20 :** Localisation de la tumeur primitive chez les 16 patientes incluses dans l'étude et récapitulatif des principaux paramètres pour la procédure du GS.  $\tau_1$  représente l'intervalle de temps entre l'injection du radio-traceur et la lymphoscintigraphie.  $\tau_2$  représente l'intervalle de temps entre l'injection du radio-traceur et la procédure de pré-localisation en bloc opératoire.

## 3.2 Résultats

Les résultats obtenus avec l'imageur POCI et la sonde mono-pixel vont être à présent exposés selon les procédures expérimentales précédemment décrites.

### 3.2.1 Pré-localisation du ganglion sentinelle après examen lymphoscintigraphique.

Les résultats en terme d'identification du GS et de temps d'exploration obtenus avec la sonde mono-pixel et l'imageur sont résumés dans le tableau III.22.

#### *a) Détectabilité du ganglion sentinelle*

La localisation du ganglion le plus chaud, identifié par le marquage cutané obtenu après lymphoscintigraphie, a été confirmé et précisé par POCI dans 11 cas sur 12. Le ganglion manquant (cas N°12) n'a également pu être pré-localisé avec la sonde. Cet échec de détection est lié à une configuration anatomique délicate où le ganglion était positionné à plus de 8 cm de profondeur et sous-jacent au site d'injection (situé à l'union des quadrants inférieurs).

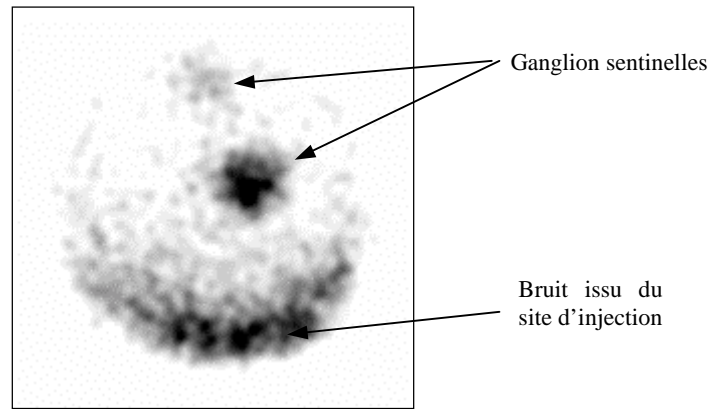
Parmi les 19 ganglions repérés par la lymphoscintigraphie (en moyenne 1.6 par patiente), 15 ont été détectés par l'imageur. En plus du cas N°12 précédemment décrit, trois autres ganglions n'ont pas été identifiés. Plus précisément, ces situations ont été rencontrées à travers les cas N°7, 10 et 11 pour lesquels la lymphoscintigraphie avait prédit 2 GS. Dans le cas N°7, le ganglion non-identifié par l'imageur présentait à la fois une localisation en profondeur (6 cm environ) et une faible fixation du radio-traceur puisqu'il n'a été faiblement visualisé sur la lymphoscintigraphie qu'après 10 minutes d'acquisition. Les cas N°10 et 11 correspondent à une même patiente qui présentait une tumeur mammaire bilatérale<sup>1</sup>. Les procédures d'excision du ganglion sentinelle étant programmées le même jour, une double injection de 50 MBq de <sup>99m</sup>Tc a été effectuée et seulement 8 heures avant l'intervention chirurgicale. Cet intervalle de temps inhabituel entre l'injection et la chirurgie a engendré un bruit de fond très important provenant des deux tumeurs qui a masqué la détection d'un ganglion sur deux, et ce à chaque procédure. Si l'ensemble de ces échecs de détection sont liés à des situations anatomiques ou physiologiques particulières, on peut également les attribuer au blindage de la caméra POCI qui s'est avéré insuffisant dans certaines configurations cliniques (cf. figure III.23). En effet, lorsque les radiations issues du champ opératoire traversent les parois latérales de l'appareil, une zone d'accumulation apparaît sur l'image pré-opératoire qui complique le processus de détection du ganglion sentinelle. A cela, on peut ajouter l'éventualité d'un échec de détection consécutif à une exploration incomplète de la région lymphatique par manque d'expérience du praticien. En plus des 15 ganglions identifiés par l'imageur POCI et la lymphoscintigraphie, trois ganglions supplémentaires non identifiés par la lymphoscintigraphie (cas N°3 et 4) ont été localisés par notre caméra. Placé au contact de la surface cutanée de la patiente, l'imageur POCI dispose en effet d'une haute résolution spatiale lui permettant de mettre en évidence des ganglions situés à proximité du GS qui avaient été identifiés comme un unique ganglion sur la lymphoscintigraphie en raison de la résolution limitée des gamma-caméras standards.

---

<sup>1</sup> Tumeur présente dans chaque sein.

Patiente	Nbre de GS identifié POCI / Lymphoscintigraphie	$\tau$ sonde (s)	$\tau$ POCI (s)
1	1 / 1	10	10
2	2 / 2	30	20
3	3 / 1	5	20
4	2 / 1	12	15
5	2 / 2	35	27
6	1 / 1	22	12
7	1 / 2	28	10
8	1 / 1	40	19
9	1 / 1	125	27
10	1 / 2	44	60
11	1 / 2	30	180
12	0 / 1	-	-

**Tableau III.22** : Résultats obtenus sur 12 patientes pour la pré-localisation du GS après un examen lymphoscintigraphique.  $\tau$  correspond au temps d'exploration de la région lymphatique nécessaire aux dispositifs (sonde et imageur) pour localiser le GS.



**Figure III.23 :** Localisation transcutanée de deux ganglions (Patiente N°5). Temps d'acquisition 27 secondes (Image de 50×50 pixels obtenue après un lissage gaussien).

#### *b) Temps de détection nécessaire à la localisation du ganglion sentinelle*

Lors de la localisation transcutanée du ganglion sentinelle, les temps d'exploration mis en jeu par l'imageur et la sonde sont équivalents avec des moyennes respectives de 36 et 35 secondes (écarts types associés de 14 et 9 secondes). Une différence significative entre les deux systèmes de détection a toutefois été relevée dans le cas N°9. Le ganglion situé à proximité du site d'injection a requis dans ce cas un temps d'exploration de 27 secondes avec l'imageur POCI à comparer aux 125 secondes obtenues avec la sonde. Ce résultat illustre la difficulté de la sonde à localiser le ganglion sentinelle lorsque celui-ci est placé à proximité du site d'injection. Dans le cas N°11, le temps de détection avec l'imageur est très supérieur à la sonde : 180 secondes avec l'imageur contre seulement 30 secondes avec la sonde. Cette différence de temps semble pouvoir être attribuée à une exploration non rigoureuse de la région lymphatique.

Cette première partie de notre étude clinique, qui repose sur 12 cas, montre que l'imageur POCI est adapté en terme de performances et de géométrie à la localisation du ganglion sentinelle en bloc opératoire. Par ailleurs, les résultats obtenus ont montré qu'en dépit d'un court apprentissage du praticien, l'imageur offre des temps d'exploration compatibles avec les exigences du radio-guidage. Cette expérience initiale suggère également que l'apport de l'imagerie peut s'avérer très intéressant par rapport aux compteurs de radioactivité lorsque le ganglion est placé proche du point d'injection ou en profondeur dans les tissus, comme vont le confirmer les résultats du second protocole.

### **3.2.2 Pré-localisation du ganglion sentinelle en l'absence d'examen lymphoscintigraphique**

#### *a) Détectabilité du ganglion sentinelle*

L'étude clinique menée en l'absence d'examen lymphoscintigraphique préliminaire a été réalisée à travers 4 patientes (cf tableau III.24). Le (ou les) ganglion a été identifié par la caméra POCI dans 3 cas. Le ganglion manquant (cas N°16) n'a également pas été repéré par la sonde. Parmi les 3

cas pour lesquels la détection du GS a été positive, 5 ganglions ont été détectés par notre caméra dont 1 pour le cas N°13 et 2 pour les cas N°14 et 15. Le nombre et la localisation de ces ganglions ont été confirmés après incision par la sonde. Avant incision, la détection du ganglion sentinelle avec la sonde mono-pixel a été positive dans 2 cas sur 3. Pour le cas manquant (cas N°15), la patiente présentait un terrain allergique excluant toute injection du Bleu-V patent. La procédure de biopsie du ganglion sentinelle reposait donc uniquement sur la méthode isotopique. Lors de l'exploration du creux axillaire avec l'imageur, deux ganglions ont été identifiés et localisés. La pré-localisation avec la sonde a ensuite été effectuée mais sans résultat. Cet échec de détection est lié à la profondeur des ganglions qui étaient situés approximativement à 5 et 8 cm de profondeur dans les tissus. Après incision, la sonde a été introduite dans le foyer opératoire et le premier ganglion a été excisé. Une exploration complémentaire de la plaie avec la sonde n'a cependant pas révélé la présence du second ganglion repéré initialement avec l'imageur. En plus de sa profondeur dans la plaie, le second ganglion était positionné à moins de 5 cm du site d'injection (la tumeur était située à 6 cm au-dessus de la région aréolaire). La sonde mono-pixel a en effet été gênée par le bruit important engendré par la présence du site d'injection qui a masqué l'accumulation de la radioactivité présente dans le second ganglion. Dans ce contexte, le chirurgien a eu recours à la caméra POCI pour effectuer une cartographie radioactive du foyer opératoire afin de confirmer la présence de ce second ganglion et guider la sonde vers sa localisation. Dans ce cas clinique, l'imageur s'est donc révélé être un outil précieux pour le chirurgien, d'autant plus important qu'après comptage *ex-vivo*, le ganglion initialement non repéré par la sonde était le plus fixant des deux et donc théoriquement le « sentinelle ».

#### *b) Temps de détection nécessaire à la localisation du ganglion sentinelle*

Pour les 3 cas où le (ou les) ganglion sentinelle a été identifié, les temps d'exploration mis en jeu étaient respectivement de 110, 12 et 31 secondes pour l'imageur et 56 et 60 secondes pour la sonde. Dans le cas N°14, la situation clinique était caractérisée par deux ganglions situés profondément dans le creux axillaire. Cela s'est traduit par des temps de détection très différents entre la sonde et l'imageur (respectivement 60 et 12 secondes). Ce cas confirme, comme le N°15, la difficulté de la sonde à détecter les ganglions lorsqu'ils sont placés profondément dans les tissus.

A travers les quatre cas réalisés sans examen lymphoscintigraphique préliminaire, l'utilisation de la caméra POCI pour dénombrer et localiser le ou les ganglion(s) avant l'incision s'est avérée très intéressante. En effet, en l'absence de lymphoscintigraphie, seule la sonde est traditionnellement utilisée pour pré-localiser les ganglions sentinelles mais elle ne peut les dénombrer précisément en raison de sa mauvaise sélectivité spatiale. Or, la connaissance exacte du nombre de ganglions impliqués est déterminante pour orienter les recherches per-opératoires et garantir le succès de la procédure d'exérèse. Dans ce contexte, la caméra POCI a permis l'identification et la localisation précise de 5 ganglions sur les 6 prélevés. Par ailleurs, les informations délivrées par POCI ont été déterminantes dans le cas N°15, puisqu'elles ont conditionné la recherche per-opératoire intensive du second ganglion réalisée avec la sonde de comptage.

Patiente	Détection du GS POCI* / Sonde	$\tau$ POCI (s)	$\tau$ sonde (s)
13	POS (1) / POS	110	56
14	POS (2) / POS	12	60
15	POS (2) / NEG	31	-
16	NEG / NEG	-	-

**Tableau III.24 :** Résultats obtenus lors de la pré-localisation du GS après un examen lymphoscintigraphique.  $\tau$  correspond au temps d'exploration de la région lymphatique nécessaire aux dispositifs (sonde et imageur) pour localiser le GS.

\* le nombre de ganglion est indiqué entre parenthèses.

### 3.3 Conclusion

Les résultats obtenus lors de cette expertise clinique ont montré, conformément aux simulations Monte Carlo et aux études sur fantôme anthropomorphique, la capacité de la caméra POCI à identifier le ganglion sentinelle lorsque celui-ci est situé en proche du site d'injection ou en profondeur dans les tissus. A travers ces situations critiques de détection, cette expertise clinique a donc confirmé l'intérêt de l'imageur POCI comme outil complémentaire de la sonde mono-pixel. Cette étude a également suggéré l'intérêt d'un système d'imagerie per-opératoire pour compenser l'absence de lymphoscintigraphie préliminaire.

## 4 Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce chapitre ont permis d'identifier et d'évaluer l'apport de la technique d'imagerie per-opératoire pour la localisation transcutanée du ganglion sentinelle. Plus précisément, le rôle complémentaire de l'imageur POCI par rapport à la sonde mono-pixel a été établi à travers les situations critiques de détection mises en évidence par les simulations Monte Carlo et les études expérimentales sur fantôme anthropomorphique. En effet, si la sonde mono-pixel demeure l'outil de choix pour guider la procédure d'exérèse du ganglion sentinelle en raison de la taille limitée de l'incision pour le cancer du sein, seule l'imagerie per-opératoire, en renforçant le rapport signal/bruit, permet d'accéder aux localisations profondes du ganglion (au-delà de 5 cm) ou proches du site d'injection du radio-traceur, c'est à dire lorsque la tumeur est située au niveau des quadrants externes du sein (dans la moitié des cas). Ces résultats ont été confirmés par une expertise clinique menée sur 16 patientes. L'évaluation clinique a également suggéré l'intérêt de l'imagerie per-opératoire pour assister la sonde en l'absence de lymphoscintigraphie préliminaire, en permettant de localiser mais également de dénombrer les ganglions sentinelles avant l'incision. La principale difficulté engendrée



par cette utilisation est liée au champ de détection limité de l'imageur qui, contrairement aux gamma-caméras classiques, contraint à un balayage minutieux du creux axillaire pour réaliser une lymphoscintigraphie en bloc opératoire. Cette procédure délicate nécessiterait, comme pour les sondes mono-pixel, un apprentissage plus important de la procédure de détection, c'est à dire à travers 30 cas cliniques avant de considérer un seuil d'efficacité optimal.

Les résultats cliniques probants obtenus au cours de notre étude de validation clinique ont également montré que le second prototype de POCI à grande surface d'analyse est pleinement adapté, en termes de performance de détection et de compacité, pour assister le chirurgien dans la localisation et le recensement précis des ganglions sentinelles. Ainsi, le système de détection a été validé et plus spécialement sa surface d'analyse, qui résulte d'un compromis entre la rapidité d'exploration et la maniabilité de la caméra. Toutefois, nous avons observé sur les images scintigraphiques, une accumulation caractéristique du bruit de fond issu de la région d'injection traduisant un blindage latéral insuffisant de la caméra. Ce dernier est actuellement en cours d'optimisation. D'autre part, afin d'améliorer le rejet de ces événements non spécifiques, nous envisageons également de renforcer les performances spectroscopiques de l'appareil avec un tube intensificateur d'image disposant d'une fenêtre en verre. La résolution en énergie attendue de 20 % permettra ainsi d'optimiser le contraste des images (les simulations Monte Carlo prédisent une réduction de la distance minimale de 20 % par rapport aux résultats actuellement obtenus). Enfin, l'expertise clinique a permis également de mettre en évidence la nécessité de développer un système de repérage anatomique capable d'associer chaque zone d'accumulation de la radioactivité observée sur les images à une zone du foyer opératoire. Actuellement, la solution la plus simple à mettre en œuvre est d'utiliser un réticule pour faciliter le repérage anatomique. Il est également envisagé à plus long terme de superposer aux images scintigraphiques une image vidéo du champ opératoire.

Malgré ces résultats cliniques très encourageants, cette étude ne représente qu'une étape vers la validation clinique de la radio-imagerie interventionnelle. Dans l'immédiat, l'évaluation clinique de l'imageur POCI pour la localisation transcutanée du ganglion sentinelle drainant les tumeurs du sein va être poursuivie à travers deux études portant chacune sur une centaine de patients. La première se situe dans la continuité de nos travaux et aura donc pour objet de valider l'intérêt de l'imageur POCI dans le cadre du protocole standard du ganglion sentinelle qui associe une lymphoscintigraphie préliminaire à la sonde mono-pixel. L'enjeu de la seconde étude sera de valider l'intérêt de l'imageur POCI pour réaliser une lymphoscintigraphie en bloc opératoire en remplacement de la lymphoscintigraphie réalisée par les gamma-caméras classiques. En effet, en raison de l'enjeu thérapeutique et de la simplicité de mise en œuvre du protocole pour la biopsie du ganglion sentinelle, de nombreux centres dépourvus de service de médecine nucléaire pratiquent aujourd'hui cette procédure avec la sonde comme seul outil pour la pré-localisation. Dans ce contexte, en permettant de conserver l'information indispensable fournie par la lymphoscintigraphie pré-opératoire, un système d'imagerie miniaturisée et transportable peut aider à faciliter l'extension du protocole du ganglion sentinelle à des sites cliniques que ne peuvent atteindre les gamma-caméras classiques tant en raison de leur encombrement que de leur coût élevé. Pour cette validation clinique de l'imageur POCI, le protocole d'ores et déjà mis en place a pour objectif de réaliser une double étude comparative : POCI versus gamma-caméra classique et POCI versus sonde mono-pixel. Dans le premier cas, il s'agira d'évaluer les performances de l'imageur POCI pour établir une cartographie précise des aires de drainage ganglionnaire et de comparer le nombre et la localisation des ganglions sentinelles ainsi détectés à ceux obtenus avec une gamma-caméra grand champ. Les deux examens lymphoscintigraphiques seront réalisés successivement sur la patiente dans un service de médecine

nucléaire. La seconde partie de l'étude s'appuiera sur la comparaison entre la sonde de comptage et l'imageur POCI. Dans ce contexte, le chirurgien examinera la capacité des deux détecteurs à fournir une localisation et un dénombrement exact des ganglions en l'absence de lymphoscintigraphie préliminaire. Les résultats ainsi obtenus seront contrôlés et validés par les clichés scintigraphiques réalisés préalablement dans le service de médecine nucléaire et dont le compte-rendu aura été cacheté jusqu'à la fin de la procédure de détection per-opératoire. Ce protocole clinique est soutenu par l'Assistance Public des Hôpitaux de Paris et va être mené à l'Hôpital Tenon.

A l'avenir, l'utilisation de l'imageur POCI à travers le protocole du ganglion sentinelle sera également étendue à d'autres pathologies cancéreuses que le cancer du sein. Dans le cadre des cancers digestifs et du poumon, l'imageur POCI pourra notamment permettre, en plus de la localisation transcutanée du ganglion sentinelle, une détection directe dans le foyer opératoire puisque la taille des incisions associées à ce type de chirurgie est beaucoup plus importante que celle pratiquée pour le cancer du sein.

Au-delà du ganglion sentinelle, d'autres protocoles peuvent également tirer profit d'un système d'imagerie per-opératoire, comme l'assistance au traitement chirurgical du cancer de la prostate. Dans ce contexte chirurgical, l'imageur POCI sera utilisé pour guider en temps réel le chirurgien pendant l'ablation de la glande prostatique préalablement radio-marquée par des anti-corps monoclonaux bi-spécifiques. Les images de la prostate réalisées par notre caméra au cours de la procédure d'exérèse devraient permettre de contrôler l'absence de tissus prostatiques radiomarquées. Cette évaluation clinique sera prochainement menée en collaboration avec l'Hôpital Tenon. Pour étendre le domaine d'application de l'imageur POCI, nous envisageons par la suite de focaliser nos évaluations cliniques autour de deux procédures différentes : l'une concerne la chirurgie radio-guidée des cancers gastro-entéro-pancréatiques d'origine endocrine et l'autre la détection per-opératoire des lésions non palpables du sein. La première application apparaît comme une procédure de choix pour l'utilisation de l'imageur POCI, puisque dans ce type de chirurgie les performances de détection des sondes mono-pixel sont souvent altérées par la présence du bruit important issu de sites de fixation naturelle comme le foie ou les reins. Cette procédure à l'abord chirurgical large pourrait bénéficier d'une imagerie per-opératoire au contact des tissus opérés afin de renforcer le rapport signal / bruit du processus de détection et donc l'efficacité du traitement chirurgical par radio-guidage. La seconde évaluation prévue concerne l'assistance à l'exérèse des tumeurs mammaires non palpables (cf. chapitre 1, §2.1.2). Si ce protocole développé par l'équipe de Veronesi et al [36] est encore peu répandu, il suscite néanmoins un grand intérêt de la part de communauté médicale, puisque la détection des lésions inférieures à 1 cm est de plus en plus fréquente en raison du dépistage systématique du cancer du sein. En plus de la détection transcutanée du ganglion, l'imageur pourrait intervenir au cours de ce protocole chirurgical pour guider le geste d'ablation tumorale en temps réel et plus particulièrement pour vérifier la qualité du geste opératoire par une simple image scintigraphique.

Dans l'optique d'étendre l'utilisation de la caméra POCI à un domaine plus large de la cancérologie, le chapitre suivant va présenter les premières évaluations biologiques de l'appareil réalisées sur les modèles animaux.

## Références bibliographiques

- [1] Dowlatsahi K, Fan M, Snider HC, and Habib FA, "Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma," *Cancer*, vol. 80, pp. 1188-1197, 1997.
- [2] Cabanas RM, "An approach to the treatment of penile carcinoma," *Cancer*, vol. 39, pp. 456-466, 1977.
- [3] Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, and al, "Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs," *N Engl J Med*, vol. 297, pp. 627-630, 1977.
- [4] Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, and Soule EH, "Lymphadenectomy in the management of stage I melanoma : a prospective randomized study," *Mayo Clin Proc*, vol. 61, pp. 697-705, 1986.
- [5] Morton DL, Wen DR, Wong JH, and al, "Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma," *Arch Surg*, vol. 127, pp. 392-399, 1992.
- [6] Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, and Krag DN, "Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma," *Surg Oncol*, vol. 2, pp. 303-308, 1993.
- [7] Alex JC and Krag DN, "Gamma probe guided lymph node localization in malignant melanoma," *Surg Oncol*, vol. 2, pp. 137-143, 1993.
- [8] Albertini JJ, Cruse W, Rapaport D, Wells K, Ross M, D. R, and al, "Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma," *Ann Surg*, vol. 223, pp. 217-224, 1996.
- [9] Lieber KA, Standiford SB, Kuvshinov BW, and and Ota DM, "Surgical management of aberrant sentinel node drainage in cutaneous melanoma," *Surgery*, vol. 124, pp. 757-762, 1998.
- [10] Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Bagnara MC, Romanini A, Cafiero F, Paganelli G, and Strauss HW, "Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma," *J Nucl Med*, vol. 43, pp. 811-827, 2002.
- [11] Carter CL, Allen C, and Henson DE, "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases," *Cancer*, vol. 63, pp. 181-187, 1989.
- [12] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, and Rilke F, "Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer," *Eur J Surg Oncol*, vol. 16, pp. 127-133, 1990.
- [13] Krag D, Weaver D, Alex JC, and Fairbank JT, "Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe," *Surg Oncol*, vol. 2, pp. 335-340, 1993.
- [14] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther M, and al, "Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer," *Ann Surg*, vol. 220, pp. 391-401, 1994.
- [15] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, and al, "Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes," *Lancet*, vol. 349, pp. 1864-1867, 1997.
- [16] Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, Buscombe J, Strauss HW, and Paganelli G, "Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery," *J Nucl Med*, vol. 42, pp. 1198-1215, 2001.
- [17] Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, and Gebhardt M, "The accuracy of clinical nodal staging and of a limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast," *Surg Gynecol Obstet*, vol. 152, pp. 765-772, 1981.
- [18] Warmutti MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, and al, "Complications of axillary lymphnode dissection for carcinoma of the breast. A report based on a patient survey," *Cancer*, vol. 83, pp. 1362-1367, 1998.
- [19] Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, and Singh A, "Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 122, pp. 662-666, 2000.
- [20] Siewert JR and Sendler A, "Potentiell und Futilität von Sentinel-Node-Detektion für Magenkrebs," *Recent Results Cancer Res*, vol. 157, pp. 259-269, 2000.

- [21] Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, and Kitajima M, "Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer," *Br J Surg*, vol. 89, pp. 604-608, 2002.
- [22] Suzuka I, Shiota K, Yamane M, Nishihara M, Nakagawa J, and Shimizu N, "Intra-operative detection of lymph node involvement in carcinoma of the colon," *Hepatogastroenterology*, vol. 45:24, pp. 2127-31, 1998.
- [23] Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, and al, "Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging," *Ann Surg Oncol*, vol. 7, pp. 120-124, 2000.
- [24] Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, and Harzmann R, "The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification," *Eur Urol*, vol. 36, pp. 595-600, 1999.
- [25] Liptay M, Masters G, Winchester D, Edelman B, Garrido B, Hirrschtritt T, Perlman R, and Fry W, "Intraoperative Radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer," *Ann Thorac Surg*, vol. 70, pp. 384-390, 2000.
- [26] Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, and al, "Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers," *Semin Nucl Med*, vol. 27, pp. 55-67, 1997.
- [27] N. Beechey-Newman, "Sentinel node biopsy : a revolution in the surgical management of breast cancer ?," *Cancer treatment reviews*, vol. 24, pp. 185-203, 1998.
- [28] Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, and Aarsvold JN, "Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe," *Semin Nucl Med*, vol. 30, 2000.
- [29] Krag DN, Harlow SP, and Weaver DL, "Technique of selected resection of radiolabeled lymph node in breast cancer," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 46, pp. 34, 1997.
- [30] Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, and Reintgen DS, "Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer.," *Ann Surg*, vol. 227 (5), pp. 645-653, 1998.
- [31] Kapteijn B.A.E., Nieweg O.E., Muller S.H., Liem I.H., Hoefnagel C.A., Rutgers E.J.Th., and K. B.B.R., "Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma.," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 38, pp. 362-365, 1997.
- [32] Gulec S.A., Moffat F.L., Carroll R.G., Serafini A.N., Sfakianakis G.N., Allen L., Boggs J, Escobedo D., Pruett C.S., Gupta A., Livingstone A.S., and K. D.N., "Sentinel lymph node localization in early breast cancer," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 39, pp. 1388-93, 1998.
- [33] Britten AJ, "A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation," *Eur J Nucl Med*, vol. 26, pp. 76-83, 1999.
- [34] Tiourina T, Arends B, Huysmans D, and al, "Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localization," *Eur J Nucl Med*, vol. 25, pp. 1224-1231, 1998.
- [35] Pitre S, Ménard L, Ricard M, Solal M, Garbay JR, and Charon Y, "A Hand-held Imaging Probe for Radio-guided Surgery : Physical Performance and Preliminary Clinical Experience," *A paraître dans Eur J Nucl Med*, 2003.
- [36] Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F, Luini A, Paganelli G, and Veronesi U, "Use of technetium-99m-Labeled Colloid Albumin for Preoperative and Intraoperative Localisation of Nonpalpable Breast Lesions," *J Am Coll Surg*, vol. 190(6), pp. 692-698, 2000.

## **Chapitre IV**

### **L'imagerie semi-quantitative *in vivo* sur les petits animaux**

Appliquées au domaine de la cancérologie, les études *in vivo* sur les modèles animaux ont un rôle majeur dans l'élaboration de nouveaux agents pharmacologiques qui sont essentiels tant pour la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques et diagnostiques que pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des pathologies cancéreuses. De manière générale, ces études sur les petits animaux visent à déterminer les caractéristiques de la molécule pharmacologique telle que sa distribution spatiale dans l'organisme (ou biodistribution), sa cinétique de fixation dans les tissus ou bien encore son effet thérapeutique sur les modèles tumoraux.

Les techniques d'imagerie non traumatique disponibles pour ces études peuvent être regroupées en deux catégories. La première regroupe la tomodensitométrie à rayons X, l'échographie ultrasons et l'IRM<sub>a</sub><sup>1</sup> qui procurent des informations essentiellement anatomiques permettant de caractériser la forme, le volume d'un organe ou la structure d'un tissu. La seconde rassemble l'IRM<sub>f</sub><sup>2</sup> et la radio-imagerie et s'applique aux études métaboliques ou fonctionnelles. Initialement développées pour les applications cliniques, ces différentes modalités d'imagerie ont été adaptées depuis peu aux dimensions réduites du petit animal qui impose une résolution spatiale millimétrique (voir sub-millimétrique).

Parmi les nombreux outils d'investigation *in vivo* disponibles, les techniques de radio-imagerie occupent une place privilégiée en raison de leur excellente sensibilité pour la mesure des concentrations moléculaires de l'ordre de  $10^{-9}$  à  $10^{-12}$  mol.l<sup>-1</sup> qui sont mises en jeu dans de nombreux processus biochimique impliquant des molécules telles que des hormones, des neuro-transmetteurs ou des ligands de transporteurs. Par ailleurs, la radio-imagerie présente un intérêt unique pour la réalisation d'études pharmacologiques puisqu'elle permet de suivre *in vivo* les molécules préalablement radio-marquées sur des modèles animaux et d'en établir leur biodistribution et leur cinétique de fixation. Ces études quantitatives pharmacologiques sont réalisées à l'aide des systèmes tomographiques traditionnels TEP<sup>3</sup> et TEMP<sup>4</sup>, mais également par le compteur - scanner TOHR<sup>5</sup>[1] développé au sein de notre groupe.

En complément des ces dispositifs radio-sensibles encore peu répandus, l'imagerie planaire permet d'accéder à l'étude de la biodistribution et de la cinétique de ces molécules biochimiques par des mesures semi-quantitatives. De manière générale, pour ce type de dispositif, il existe un compromis entre une bonne efficacité de détection indispensable pour les études cinétiques et la

---

<sup>1</sup> Imagerie par Résonance Magnétique anatomique

<sup>2</sup> Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

<sup>3</sup> Tomographie par Emission de Positron

<sup>4</sup> Tomographie par Emission MonoPhotonique

<sup>5</sup> TOMographe Haute Résolution

qualité des images sur les petits animaux, qui dépend à la fois de la résolution spatiale et de la résolution énergétique. Dans ce contexte, nous avons évalué les performances de la caméra POCI en terme de détection pour réaliser des études *in vivo* sur petits animaux. Plus précisément, en bénéficiant d'un dispositif de tête de détection  $\gamma$  facilement interchangeable, nous nous sommes attachés à étudier l'intérêt de l'imageur POCI pour l'imagerie haute résolution mais également pour l'imagerie haute sensibilité. Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherche mené par le SHFJ<sup>1</sup> d'Orsay visant à déterminer l'intérêt potentiel du transporteur de l'iode pour le traitement et le diagnostic des cancers non différenciés de la thyroïde et des cancers du sein. Dans ce contexte, nous avons évalué en collaboration avec Raphaël Boisgard et Bertrand Tavitian, les performances et l'intérêt de l'imageur POCI à travers la mesure de la biodistribution de l'iode dans la thyroïde et les glandes mammaires.

Après avoir brièvement rappelé le rôle de l'iode et celui de son transporteur en cancérologie, nous introduirons, à travers la visualisation de la thyroïde chez le rat, les aspects de l'imagerie  $\gamma$  haute résolution sur les modèles animaux. Nous détaillerons ensuite les mesures de cinétique de fixation de l'iode chez la souris, puis nous discuterons des résultats obtenus. Enfin, nous présenterons à titre illustratif des images corps entier de biodistribution réalisées chez la souris permettant de visualiser les glandes mammaires.

---

<sup>1</sup> Service Hospitalier Frédéric Joliot

## 1 L'iode et son transporteur

L'iode étant incorporé naturellement dans les cellules thyroïdiennes, ses isotopes radioactifs ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ ) sont couramment employés à la fois dans le cadre du diagnostic des pathologies thyroïdiennes et pour le traitement des cancers différenciés de la thyroïde<sup>1</sup>. Cette utilisation de l'iode est exploitée depuis 1941 dans les services de médecine nucléaire. Néanmoins, ce n'est qu'en 1996 que la protéine responsable de son transport dans les cellules thyroïdiennes a été complètement caractérisée puis clonée [2]. Cette récente identification s'accompagne d'un enjeu clinique majeur puisqu'elle peut permettre à terme, d'envisager l'extension du rôle diagnostique et thérapeutique de l'iode à d'autres pathologies cancéreuses.

Après avoir rappelé succinctement les mécanismes du transport de l'iode dans la cellule, nous présenterons les nouvelles voies d'investigations dédiées à l'étude et l'exploration du transporteur de l'iode.

### 1.1 Mécanisme de transport de l'iode

L'accumulation de l'iode au sein des cellules glandulaires thyroïdiennes s'effectue grâce à un mécanisme de transport catalysé par une glycoprotéine transportant conjointement l'iode et le sodium (cf. figure IV.1). Plus précisément, il existe un gradient du sodium  $\text{Na}^+$  entretenu par la pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -ATPase qui permet de maintenir une faible concentration intracellulaire de sodium (1). L'énergie libérée par le transfert du  $\text{Na}^+$  suivant son gradient à travers la membrane plasmique est utilisée pour l'entrée simultanée de l'ion iodure ( $\text{I}^-$ ) contre son gradient électrochimique (2). Le transporteur membranaire de l'iode impliquant un transfert simultané du sodium et de l'iode est désigné sous le nom de symporteur  $\text{Na}^+ / \text{I}^-$  ou NIS. Dans l'organisme normal, celui-ci est exprimé dans la thyroïde, les glandes salivaires, la muqueuse gastrique et dans les glandes mammaires en période de lactation.

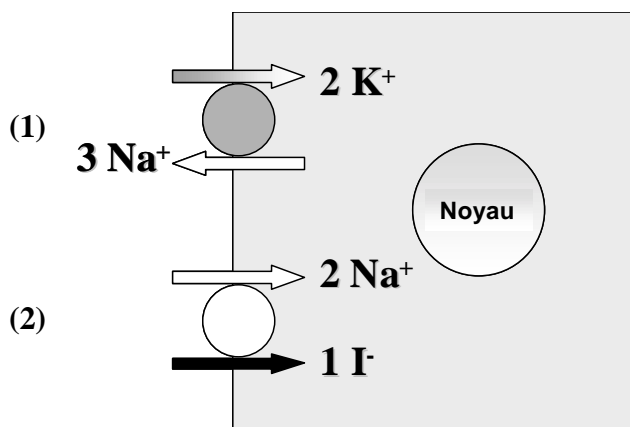


Figure IV.1 : Illustration du transport de l'iode d'après [3]

<sup>1</sup> Les cancers différenciés de la thyroïde présentent une hyperfixation d'iode. Cette particularité permet la mise en oeuvre d'une radiothérapie métabolique basée sur l'injection d'iode  $^{131}\text{I}$  dont les rayonnements  $\beta$  détruisent les cellules qui l'ont fixé.

## 1.2 Rôle du symporteur NIS en cancérologie

Les investigations sur le transporteur NIS poursuivent actuellement deux objectifs parallèles :

- Etendre le domaine d'utilisation de la radiothérapie métabolique à l'iode 131 à différentes pathologies cancéreuses.
- Exploiter ce symporteur pour accéder à l'imagerie  $\gamma$  des gènes rapporteurs.

Nous allons à présent développer ces deux objectifs.

### 1.2.1 Extension de la radiothérapie à l'iode 131

L'identification de la protéine NIS, et plus particulièrement celle de son gène codant, permet actuellement d'entreprendre la recherche extensive de son expression dans les différents types de cancers thyroïdiens. Ces investigations ont pour objectif de déterminer une éventuelle corrélation entre ces différentes pathologies thyroïdiennes et l'expression du transporteur NIS [3]. Par ailleurs, en l'absence de différenciation cellulaire, certains types de cancers de la thyroïde s'accompagnent fréquemment de l'absence de fixation d'iode dans les cellules tumorales. Actuellement, certaines équipes cherchent à augmenter l'expression du symporteur NIS, ce qui rendrait ces pathologies sensibles au traitement à l'iode 131 [4-6].

Une seconde approche consiste à rechercher l'expression du gène codant dans les tissus non-thyroïdiens. Dans ce contexte, Tazebay et al [7] ont mis en évidence l'existence d'un transporteur de l'iode dans les glandes mammaires (appelé mgNIS) également exprimé dans les tumeurs du sein. Plus précisément, à travers des études *in vitro* par immunohistochimie chez 29 patients, Tazebay et al ont montré que le mgNIS était présent dans 87 % des adénocarcinomes invasifs et dans 83 % des carcinomes *in situ*. Cette étude préliminaire permet d'une part d'envisager une nouvelle approche thérapeutique mais également diagnostique en utilisant la protéine de transport comme nouveau marqueur tumoral dans les cancers du sein.

Enfin, une troisième approche consiste à introduire le gène codant la protéine NIS dans les cellules tumorales non thyroïdiennes. Ces études, qui ne sont actuellement qu'au stade *in vitro*, ont cependant d'ores et déjà permis d'établir la faisabilité de la méthode et l'efficacité thérapeutique de l'iode 131 dans ce contexte [3].

### 1.2.2 Le transporteur NIS : un bon candidat pour un gène rapporteur

Le transporteur NIS peut être également utilisé comme gène rapporteur [8], technique jusqu'à présent réservée à la TEP [9]. Ce principe repose sur la possibilité de mesurer l'expression d'un gène d'intérêt au moyen d'un autre gène rapporteur. Les gènes du NIS, introduits par transgénèse, sont placés sous le contrôle du même promoteur que le gène d'intérêt et s'expriment donc de la même façon que lui. La protéine NIS codée par le gène rapporteur interagit alors avec un radio-isotope de l'iode, de sorte que la concentration de l'iode est directement proportionnelle à l'expression du gène d'intérêt. Cette technique est un premier pas vers l'imagerie de l'expression génique chez l'homme et pourrait faciliter la mise au point de thérapies géniques ou l'étude de l'expression des gènes au cours du développement.



La multiplication récente des investigations sur le transporteur NIS et leurs enjeux en cancérologie pour l'amélioration du diagnostic comme de la thérapie, font de l'iode un radiotraceur de choix pour les études *in vivo* sur les petit animaux. C'est dans ce contexte que nous nous sommes attachés à évaluer les performances en terme de détection et l'intérêt de l'imageur POCI pour l'étude de la biodistribution, de la cinétique de l'iode et pour accéder à la morphologie d'un organe ciblé tel que la thyroïde. Ce dernier aspect va être à présent abordé.

## **2 Visualisation de la thyroïde chez le rat**

La première étape d'évaluation de l'imageur POCI consiste à caractériser, dans sa configuration haute résolution, sa capacité à résoudre spatialement un organe tel que la thyroïde dont les dimensions chez le rat sont d'environ 3 sur 4 mm. Nous présenterons dans un premier temps le protocole expérimental utilisé puis nous discuterons du résultat ainsi obtenu.

### **2.1 Protocole expérimental**

#### **2.1.1 Préparation de l'animal**

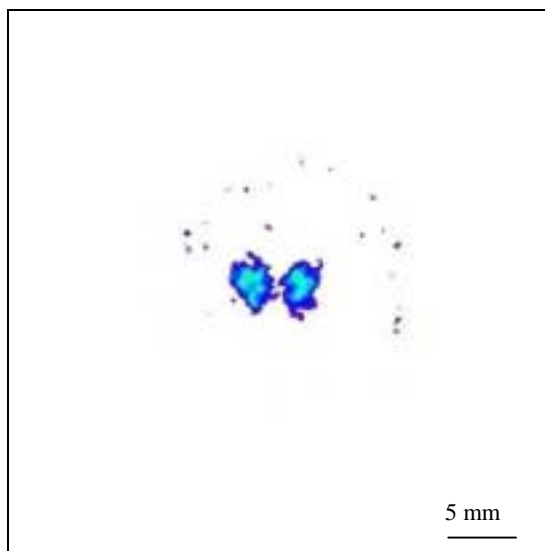
Après avoir anesthésié l'animal par inhalation d'un mélange d'isoflurane/oxygène, une solution de 1.4 mCi (51.8 MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium ( $\text{TcNa}^+\text{O}_4^-$ ) est injectée dans une veine de la queue d'un rat Lewis (mâle, 350g). Si ce radiotraceur n'est pas métabolisé dans la glande thyroïdienne, il met cependant en jeu le même mécanisme de transport que l'iode et offre l'avantage d'être plus facilement disponible. L'animal est ensuite positionné sur une plaque munie d'un masque d'inhalation permettant une diffusion continue de l'anesthésiant. L'ensemble est enfin disposé à l'aplomb de l'imageur de façon à ce que la région thyroïdienne soit au niveau de la tête de détection  $\gamma$ . L'expérience a débuté 1h15 après injection, afin de tendre vers les conditions maximales d'accumulation du radiotraceur dans l'organe ciblé.

#### **2.1.2 Configuration du détecteur POCI**

Dans le cadre de cette expérience, la tête de détection  $\gamma$  utilisée est composée du scintillateur CsI(Na) de 3 mm d'épaisseur avec un revêtement réfléchissant (cf. chapitre II. §3.3) couplé à un collimateur en tungstène, initialement développé pour le premier prototype de POCI, constitué de trous circulaires de 0.4 mm de diamètre pour une épaisseur de 12 mm. Les performances du dispositif à 140 keV sont alors de 0.85 cps/ $\mu\text{Ci}$  (23 cps/MBq) pour l'efficacité de détection avec une résolution spatiale au contact de 1 mm. L'image est réalisée avec une largeur de fenêtre en énergie de  $\pm 25\%$  par rapport au pic d'absorption totale. Cette configuration de la tête de détection dispose d'une plus faible résolution énergétique. Si ce dernier paramètre conditionne en partie la qualité des images radioactives, il est cependant moins critique que dans le cadre des applications cliniques puisque le volume de tissus mis en jeu et donc la contribution des événements Compton est faible.

## 2.2 Résultat et discussion

L'image de la figure IV.2 obtenue après 2h20 d'acquisition représente la projection planaire de la radioactivité dans la zone imagée.



**Figure IV.2** : Projection de la distribution du <sup>99m</sup>Tc dans la thyroïde d'un rat.

On distingue aisément sur cette image les deux lobes de la thyroïde dont l'espacement moyen est de 3 à 4 mm centre à centre (la taille de chaque lobe est d'environ 2 à 3 mm sur 4 mm). Cependant, cette qualité d'image s'obtient au détriment d'un temps d'acquisition de plusieurs heures, nécessaire pour obtenir une statistique de comptage suffisante. Ce temps de prise d'image peut être réduit en injectant à l'animal une dose plus élevée, qui reste néanmoins limitée par un volume maximal injectable (de l'ordre du ml chez le rat et du µl chez la souris) et par la nécessité de rester en « dose traceuse » notamment dans le cas des études pharmacocinétiques [10].

Comme nous l'avons vu précédemment, ce compromis entre efficacité et résolution spatiale est propre aux dispositifs de radio-imagerie utilisant des collimateurs mécaniques. Cet aspect est d'autant plus accentué dans le contexte des systèmes tomographiques TEMP adaptés au petit animal puisque la résolution spatiale varie en fonction de la distance animal – détecteur [11]. Ils disposent alors d'une résolution spatiale légèrement inférieure à 2 mm pour une efficacité de l'ordre de 0.37 à 3.7 cps/µCi (10 à 100 cps/MBq). Pour les études sur modèles animaux, cette faible efficacité représente une limite d'application des systèmes TEMP puisque dans la limite des doses injectées tolérables, elle interdit toute mesure de cinétique de fixation d'une molécule d'intérêt. Dans le cadre des systèmes TEP à collimation électronique, s'ils offrent une efficacité de détection cent fois supérieure à celle des tomographes TEMP, ils disposent également d'une résolution spatiale de l'ordre de 2 mm. Il est actuellement envisagé d'associer les radiotomographes TEP et TEMP à l'imagerie anatomique (rayons X ou IRM) afin d'améliorer la résolution spatiale [12].

A travers cette étude, nous avons validé la caméra POCI dans sa configuration haute résolution pour procurer des informations anatomiques précises sur organe de petite dimension. En plus de ses bonnes performances spatiales, sa simplicité de mise en œuvre et sa compacité font de la caméra POCI un dispositif qui peut être complémentaire aux tomographes TEMP pour l'imagerie haute résolution. Nous allons à présent exploiter la version haute sensibilité de l'imageur POCI pour accéder à la cinétique de fixation du technétium chez la souris.

### **3 Etude cinétique de la fixation spécifique de l'iode dans la thyroïde : expériences préliminaires**

Dans cette partie, nous étudierons le potentiel de l'imageur POCI dans sa configuration haute sensibilité pour réaliser chez la souris, des études cinétiques de fixation de l'iode dans la thyroïde. Plus précisément, le  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium ayant les mêmes mécanismes de transport que l'iode, nous étudierons la cinétique de fixation de ce radiotracer sur l'ensemble thyroïde - glandes salivaires chez la souris. En effet, les glandes salivaires de ce type de rongeur sont situées sur la trachée en vis-à-vis de la thyroïde. Leur sensibilité au technétium ne permet pas de les dissocier de la glande thyroïdienne. Après avoir décrit le protocole expérimental suivi, nous présenterons et discuterons des courbes cinétiques obtenues à l'aide de l'imageur POCI.

#### **3.1 Protocole expérimental**

##### **3.1.1 Préparation de l'animal**

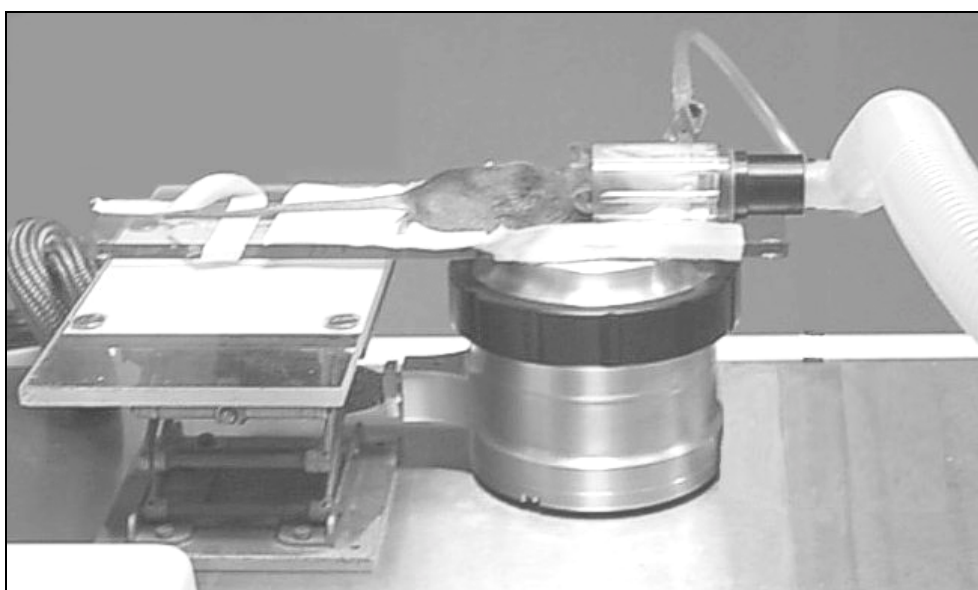
L'étude cinétique de la fixation du  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate a été réalisée en préparant l'animal selon le protocole décrit au § 2.1. La souris est anesthésiée, injectée puis positionnée sur la tête de détection de l'imageur POCI. L'ensemble du dispositif est représenté sur la figure IV.3.

##### **3.1.2 Configuration du détecteur POCI**

Afin de pouvoir réaliser une étude cinétique de la fixation du  $^{99m}\text{Tc}$ , il est nécessaire de réaliser des acquisitions en un temps réduit (de l'ordre d'une dizaine de minutes). Dans ce contexte, le paramètre favorisé est l'efficacité de détection au détriment de la résolution spatiale. Ainsi, la tête de détection  $\gamma$  utilisée est composée du collimateur haute efficacité utilisé dans le cadre des évaluations cliniques décrites dans le précédent chapitre (constitué de trous hexagonaux de 1.4 mm de diamètre et d'une épaisseur de 14 mm), couplé à un scintillateur CsI(Na) de 3 mm d'épaisseur dont le revêtement permet une résolution spatiale intrinsèque de 1.4 mm. Ces caractéristiques sont à 140 keV une efficacité de détection de 10.3 cps/ $\mu\text{Ci}$  (280 cps/MBq) et une résolution spatiale au contact de 2 mm. L'acquisition est réalisée avec une largeur de fenêtre en énergie de  $\pm 10\%$  par rapport au pic d'absorption totale.

### 3.1.3 Méthode utilisée pour réaliser des mesures semi-quantitatives

Pour évaluer la cinétique d'accumulation de la molécule, nous avons réalisé des prises d'image successives de la souris avec un temps d'acquisition fixé à 10 minutes. L'activité de l'ensemble thyroïde - glandes salivaires est calculée à partir de ces images, en déterminant le nombre de coups présents dans la région d'intérêt corrigé du bruit environnant (cf. figure IV.4). Ce dernier s'explique par une fixation du  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate principalement dans l'estomac, le foie, la vessie, les reins, les muscles et le sang. Compte tenu de l'épaisseur de la plaque de plexiglas (5 mm) constituant le dispositif délivrant l'anesthésiant, l'atténuation des rayonnements  $\gamma$  a été prise en compte pour les calculs des activités. Dans ces conditions expérimentales, l'efficacité du détecteur POCI est alors réduite à 9.4 cps/ $\mu\text{Ci}$  (256 cps/MBq).



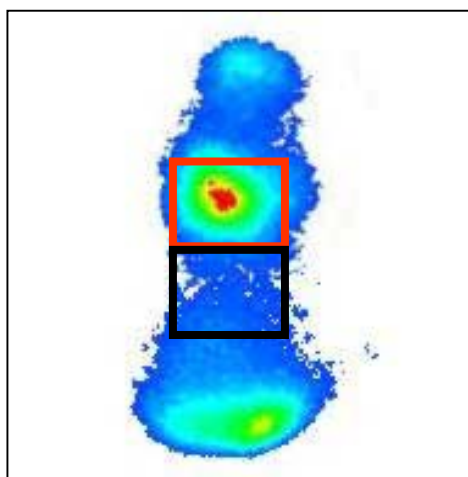
**Figure IV.3 :** Dispositif expérimental montrant l'animal placé sur le support délivrant l'anesthésie par inhalation. L'imageur est positionné sous la région d'intérêt.

## 3.2 Résultats

Après traitement des images obtenues à des temps successifs, les courbes cinétiques de fixation du  $^{99m}\text{Tc}$  ont pu être obtenues. Nous présenterons ces données, puis nous discuterons de la reproductibilité et de l'aspect semi-quantitatif des mesures réalisées.

### 3.2.1 Cinétique de fixation du $^{99m}\text{Tc}$ pertechnétate

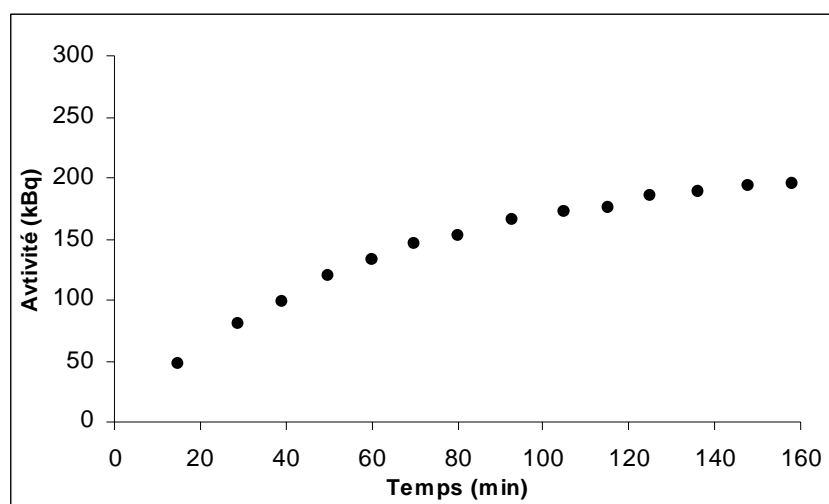
La cinétique d'accumulation du  $^{99m}\text{Tc}$  dans la thyroïde et les glandes salivaires est présentée sur la figure IV.5 pour une dose injectée de 54.5  $\mu\text{Ci}$  (2MBq). Les valeurs mesurées sont corrigées de la décroissance radioactive du  $^{99m}\text{Tc}$  (période radioactive de 6 heures).



**Figure IV.4** : Projection de la distribution du  $^{99m}\text{Tc}$  dans la thyroïde d'une souris. Les régions d'intérêt représentées en rouge et noir indiquent les fenêtres considérées pour quantifier respectivement le nombre de coups issu de la thyroïde et du bruit.

La prise d'image ayant débuté 4 minutes après l'injection, la première activité mesurée est obtenue au bout de 14 minutes. Après 110 à 120 minutes d'accumulation, la concentration du traceur dans les glandes salivaires et la thyroïde commence à atteindre un plateau, ce qui correspond à l'accumulation maximale du traceur. La dernière activité mesurée est de  $5.23 \mu\text{Ci}$ , ce qui correspond à 9.5 % de la dose injectée.

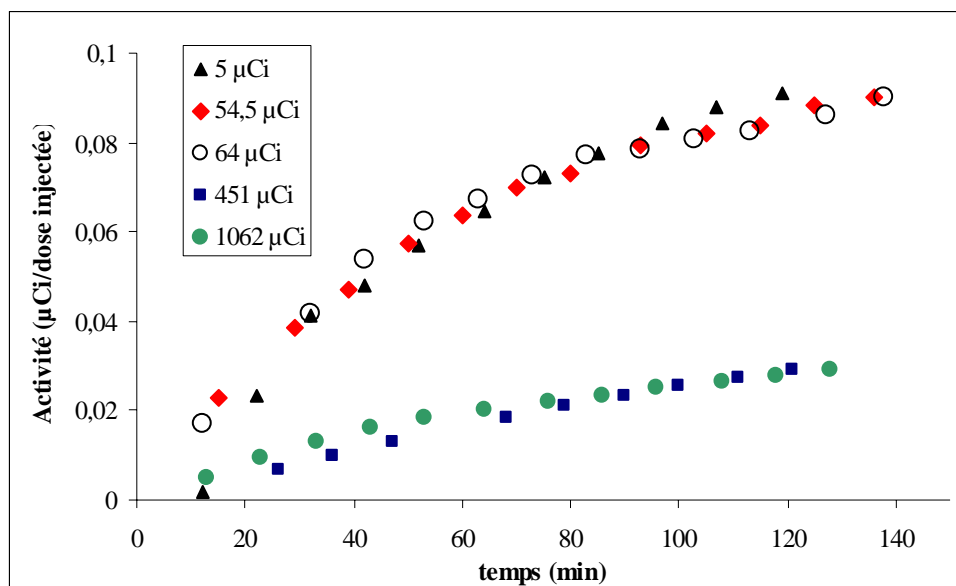
Afin de confirmer ces résultats, nous avons étudié la reproductibilité de l'expérience et l'aspect semi-quantitatif des mesures réalisées avec l'imageur POCL.



**Figure IV.5** : Cinétique d'accumulation du  $^{99m}\text{Tc}$  dans la thyroïde et les glandes salivaires.

### 3.2.2 Reproductibilité

L'étude cinétique décrite précédemment a été reproduite 4 fois sur 4 animaux différents pour lesquels les doses injectées variaient de 5 à 1000  $\mu\text{Ci}$ . Pour comparer les allures des cinétiques de fixation du traceur, nous avons normalisé les activités selon la dose injectée (cf. figure IV.6).



**Figure IV.6 :** Courbes cinétiques d'accumulation du  $^{99m}\text{Tc}$  dans la thyroïde et les glandes salivaires, obtenues pour 5 différentes doses injectées.

Pour des doses injectées comprises entre 5 et 64  $\mu\text{Ci}$ , les courbes cinétiques obtenues ont la même allure. Le marquage spécifique mesuré sur chacune des souris commence à atteindre également un plateau 120 minutes après l'injection. Le maximum d'accumulation du traceur est en moyenne de l'ordre de 9% de la dose injectée.

Les courbes cinétiques obtenues pour des doses de 451 et 1062  $\mu\text{Ci}$  présentent toutes deux une allure très différente de celles précédemment décrites. Tout d'abord, elles ne présentent pas de plateau. De plus, après 120 minutes d'accumulation, l'activité mesurée représente 3 % de la dose injectée, soit trois fois moins que pour les courbes précédemment décrites. Ceci proviendrait des doses importantes mises en jeu qui pourraient induire un phénomène de saturation du transporteur NIS. Il n'est cependant pas possible de conclure sur la quantité de radiotraceurs nécessaires à cette saturation. En effet, les doses ayant été préparées plusieurs heures avant l'injection, la quantité non négligeable de noyaux stables de technétium peut biaiser l'interprétation du transport en entrant directement en compétition avec les noyaux radioactifs. Ainsi, le phénomène de saturation du transporteur NIS n'est peut-être pas exclusivement dû aux activités injectées mais plutôt à la concentration de technétium 99 dans la dose délivrée.

### 3.2.3 Etude semi-quantitative

Dans le cadre de cette étude, deux animaux ayant reçu respectivement des doses de 64 et 1062  $\mu\text{Ci}$  ont été sacrifiés pour prélever la thyroïde et les glandes salivaires. Le comptage *ex vivo* de ces organes a été réalisé directement au contact de l'imageur<sup>1</sup> puis comparé à la dernière activité mesurée lors de l'étude cinétique (cf. tableau IV.1). Les valeurs obtenues diffèrent au maximum de 10%. Cette différence s'explique principalement par notre définition en termes de surface et de position de la zone d'intérêt considérée pour le comptage *in vivo* de l'activité de l'ensemble thyroïde-glandes salivaires.

Dose injectée	Glandes salivaires <i>ex vivo</i>	Thyroïde <i>ex vivo</i>	Total <i>ex vivo</i>	Dernière activité mesurée
64 $\mu\text{Ci}$	4,7	0,5	5,2	4,6
1062 $\mu\text{Ci}$	27,7	1,8	29,5	25,4

**Tableau IV.1** : Activités en  $\mu\text{Ci}$  mesurées par l'imageur POCI *in vivo* et *ex vivo*.

Nous avons également comparé nos valeurs de fixation du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium obtenues en *ex vivo* à celles publiées dans la littérature [13]. Seule l'expérience avec 64  $\mu\text{Ci}$  injecté a été retenue, puisque les valeurs obtenues pour 1062  $\mu\text{Ci}$  ne sont pas représentatives de la dose traditionnellement absorbée (cf. § 3.2.2). Les activités dans la thyroïde exprimées en pourcentage de la dose injectée par unité de masse des organes prélevés sont de  $21.1 \pm 13.74$  dans la littérature et de 39.2 avec l'imageur. Ces valeurs sont donc comparables aux incertitudes près.

Ces mesures ont montré que les performances de l'imageur POCI étaient adaptées à l'étude pharmacocinétique d'un radiotraceur comme le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Par ailleurs, les valeurs semi-quantitatives obtenues avec l'imageur sont en bon accord avec la littérature. Il est alors possible d'obtenir des données quantitatives de la fixation de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium et donc de l'iode dans la thyroïde à partir des images semi-quantitatives réalisées avec l'imageur POCI.

## 4 Biodistribution de l'iode dans les glandes mammaires d'une souris en période de lactation

Suite aux recherches menées par l'équipe de Tazebay et al [7], le transporteur mgNIS a été identifié dans les glandes mammaires de la souris en période de lactation mais également dans certains cancers du sein. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la biodistribution du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium chez la souris saine en période de lactation. Pour cela, il est nécessaire de recourir à l'imagerie corps entier, puisque celle-ci dispose de 4 paires de glandes mammaires réparties tout le long du corps. C'est dans ce contexte que nous étudierons la capacité de la caméra POCI à

<sup>1</sup> L'efficacité considérée est alors de 10.3cps/ $\mu\text{Ci}$ .

réaliser de l'imagerie corps entier selon deux approches différentes : la première consiste à utiliser le collimateur parallèle avec une juxtaposition des images pour couvrir toute la zone d'intérêt et la seconde repose sur l'utilisation d'un collimateur pinhole. Nous présenterons dans un premier temps le protocole mis en œuvre, puis dans un second temps les images correspondantes.

#### 4.1 Protocole expérimental

Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé deux collimateurs différents : le collimateur à trous parallèles haute sensibilité utilisé lors des expériences précédentes et le collimateur pinhole présenté dans le chapitre II.

- Dans le premier cas, l'image du corps entier de la souris a été réalisée par la juxtaposition de trois images obtenues en déplaçant longitudinalement la caméra POCL. Pour cette expérience, 50  $\mu\text{Ci}$  de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertechnétate ont été injectés à la souris. Les acquisitions ont débuté 20 minutes après injection et chaque prise d'image a duré 12 minutes.

- Dans le second cas, le champ vu par le pinhole est, contrairement à celui d'un collimateur à trous parallèles, fonction de la distance collimateur - source. Ainsi, il est possible de "zoomer" sur une région d'intérêt et d'atteindre à la fois une résolution sub-millimétrique et une importante efficacité. Ce collimateur permet également, à grande distance, d'accéder à une grande surface d'analyse. Dans ce contexte, nous avons placé l'ouverture du pinhole à 7 cm de la souris. A cette distance, le champ de vue de la caméra est de 7 cm et sa résolution spatiale est de 6 mm avec une efficacité de 1.9 cps /  $\mu\text{Ci}$  (52 cps / MBq). L'acquisition a commencé 2 heures après l'injection de 25  $\mu\text{Ci}$  de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertechnétate et a duré 3h20.

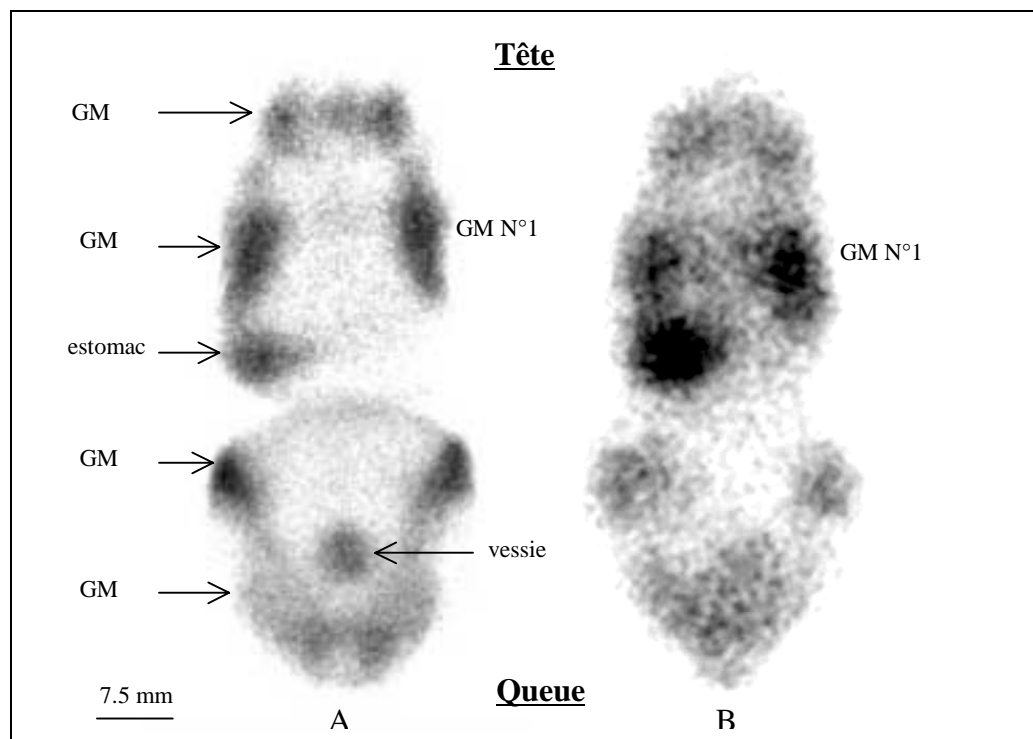
#### 4.2 Résultats

L'image corps entier de la souris obtenue avec le collimateur à trous parallèles est présentée sur la figure IV.7 A. On distingue aisément les quatre paires de glandes mammaires ainsi que la thyroïde, l'estomac et la vessie. Dans le cadre de l'utilisation du collimateur pinhole pour l'imagerie corps entier chez la souris, on observe sur l'image IV.7 B les quatre paires de glandes mammaires mais mal différenciées par rapport à la thyroïde, l'estomac et la vessie. En effet, si l'utilisation d'un collimateur pinhole permet d'accéder à l'imagerie du corps entier de la souris, c'est au détriment de la résolution spatiale et de l'efficacité de détection qui se dégradent fortement avec la distance ouverture du pinhole – source. De plus, l'image a été obtenue après 3h20 d'acquisition. Si dans le cadre de cette étude, l'activité injectée était deux fois plus faible que celle mise en jeu avec le collimateur à trous parallèles, l'efficacité de détection du pinhole à 7 cm de la source impose néanmoins un temps d'acquisition très long (pour une activité identique à celle utilisée avec le collimateur à trous parallèles, on estime le temps d'acquisition à 80 minutes). De manière générale, les collimateurs de type pinhole sont utilisés par les radiotomographes TEMP pour réaliser, sur des petites régions d'intérêt, de l'imagerie haute résolution [12]. En effet, placés au plus proche d'une zone d'intérêt, les collimateurs pinhole permettent d'accéder, contrairement aux collimateurs à trous parallèles, à de haute résolution spatiale tout en bénéficiant d'une efficacité importante.

Les activités mesurées dans la glande mammaire N°1 (cf. figure IV.7) sont de 8 et 3.7 % de la dose injectée pour respectivement la tête de détection composée du collimateur à trous parallèles et celle avec le collimateur pinhole. La différence entre ces valeurs peut provenir de variations



physiologiques interindividuelles. En l'absence d'études publiées sur la biodistribution du  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate dans les glandes mammaires, il nous est impossible de valider les mesures obtenues avec l'imageur POCI.



**Figure IV.7** : Projection de la distribution du  $^{99m}\text{Tc}$  chez la souris en période de lactation. Les images A et B correspondent respectivement à l'utilisation du collimateur à trous parallèles et celle du pinhole. GM : Glande Mammaire

A travers cette étude, nous avons vu qu'il était possible de réaliser de l'imagerie corps entier de la souris. Si l'utilisation de la tête de détection composée d'un collimateur à trous parallèles est plus adaptée en terme de performances de détection à l'imagerie corps entier chez la souris, il apparaît néanmoins nécessaire de diminuer le nombre de prises d'image pour à terme envisager une analyse simultanée de tous les organes présentant une fixation naturelle du radio-traceur.

## 5 Conclusion et perspectives

A travers l'étude d'un radiopharmaceutique bien connu, l'iode 131 (par l'intermédiaire du  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnétate de sodium), autour duquel les récentes découvertes ont suscité un regain d'intérêt, nous avons montré le potentiel de l'imageur POCI pour l'imagerie *in vivo* sur les modèles animaux. La première étude réalisée sur la thyroïde de rat a illustré la capacité de la caméra POCI à obtenir une image haute résolution, susceptible d'apporter des informations morphologiques précises sur un

organe. De plus, les mesures obtenues avec POCI sur les cinétiques de fixation du  $^{99m}\text{Tc}$  dans la thyroïde ont montré un bon accord avec les données publiées.

Ces résultats encourageants montrent la capacité de l'imageur POCI à réaliser des études semi-quantitatives qui permettent de sélectionner parmi de nombreuses molécules, les candidats les plus intéressants en terme de spécificité, sélectivité et cinétique de fixation. L'imageur POCI apparaît donc comme un détecteur complémentaire pour réaliser ces études préliminaires dans le cadre de la mise au point et de la validation de nouvelles molécules pharmaceutiques ou nouveaux radiotraceurs. La quantification absolue et la validation de ces molécules retenues sont réalisées *in fine* par imagerie tridimensionnelle comme les tomographes TEP, TEMP ou TOHR.

Par ailleurs, le dispositif de tête interchangeable de l'imageur POCI permet d'adapter son utilisation selon l'application biologique considérée. On peut ainsi choisir en modifiant la tête de détection de favoriser soit la résolution spatiale, soit l'efficacité de détection. Cette versatilité nous permet également d'envisager le développement à court terme d'une nouvelle tête de détection pourvue d'un réducteur optique associant un scintillateur de 60 mm de diamètre au tube intensificateur d'image de 40 mm de diamètre. Cette solution offre l'avantage d'accéder à l'imagerie du corps entier chez la souris, tout en préservant les performances haute sensibilité et haute résolution du dispositif.

## **Références bibliographiques**

- [1] Ploux L, "Développement et applications de TOHR, un système original de tomographie d'émission, adapté au petit animal.," *Thèse de l'université de technologie de Compiègne. IPNO-T-97-13*, 1997.
- [2] Levy DG and Carrasco N, "Cloning and characterization of the thyroïde iodide transporter," *Nature*, vol. 379, pp. 458-460, 1996.
- [3] Chung JK, "Sodium Iodide Symporter: Its role in Nuclear Medicine," *J Nucl Med*, vol. 43, pp. 1188-1200, 2002.
- [4] Shimura H, Haraguchi K, Miyazaki A, and Endo Y, "Iodide uptake and experimental <sup>131</sup>I therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene.," *Endocrinology*, vol. 138, pp. 4493-4496, 1997.
- [5] Smit JWA, Elst JPS, K. M, and et al, "Reestablishment of in vitro and in vivo iodide uptake by transfection of the human sodium iodide symporter (hNIS) in a hNIS defective human thyroid carcinoma cell line.," *Thyroid*, vol. 10, pp. 939-943, 2000.
- [6] Lee Y, Chung J, Shin J, and et al, "Animal model of a human anaplastic thyroid cancer cell line, ARO-N, expressing sodium/iodide symporter," *J Nucl Med*, vol. 43(suppl), pp. 119P, 2002.
- [7] Tazebay UH, Wapnir IL, Dohan O, Zuckier LS, Zhao QH, Deng HF, Amenta PS, Fineberg S, Pestell RG, and Carrasco N, "The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer," *Nature*, vol. 6, pp. 871-878, 2000.
- [8] Shin JH, Chung JK, Roh JK, and et al, "Monitoring of neural stem cell using sodium/iodide symporter gene," *J Nucl Cardiol*, vol. 43(suppl), pp. 238P, 2002.
- [9] Iyer M, Barrio J.R, Ntavari M, Bauer E, Satyamurthy N, Nguyen K, Toyokuni T, Phelps ME, Herschman HR, and Gambhir SS, "[<sup>18</sup>F]Fluoropenciclovir : An improved reporter probe for imaging HSV1-tk reporter gene expression in vivo using PET.," *J Nucl Med*, vol. 42, pp. 96-105, 2001.
- [10] Hume SP, Gunn RN, and Jones T, "Pharmacological constraints associated with positron emission tomographic scanning of small laboratory animals," *Eur Jour Nucl Med*, vol. 25, pp. 173-176, 1998.
- [11] Weber DA and Ivanovic M, "Ultra-high-resolution imaging of small animals : implications for preclinical and research studies," *J Nucl Cardiol*, vol. 6, pp. 332-344, 1999.
- [12] Del Guerra A and Belcari N, "Advances in animal PET scanners," *Q J Nucl Med*, vol. 46, pp. 35-47, 2002.
- [13] Dadachova E, Bouzazhah B, Zuckier LS, and Pestell RG, "Rhenium-188 as an alternative to Iodine-131 for traitement of breast tumors expressing the sodium/iodide symporter (NIS)," *Nucl Med Biol*, vol. 29, pp. 13-18, 2002.

## Conclusion

Parmi toutes les stratégies de lutte contre le cancer actuellement mises en place, le traitement chirurgical conserve un rôle central. Son efficacité thérapeutique qui repose en particulier sur la localisation précise et l'ablation complète des tissus tumoraux a été renforcée par l'introduction en bloc opératoire de dispositifs de radiodétection utilisés dans les services de médecine nucléaire. Bénéficiant du développement récent de nouvelles molécules radiopharmaceutiques, l'assistance au traitement chirurgical du cancer par radio-guidage est une pratique qui, après avoir prouvé son intérêt clinique dans un nombre limité de protocoles, se généralise actuellement. Ce succès s'accompagne d'une complexité croissante, du point de vue de la détection, des situations cliniques observées en bloc opératoires (faible spécificité du marqueur, proximité de points de fixation non spécifique...). C'est ainsi que dans certains cas, la technique de localisation à l'aide d'un compteur de radioactivité parcourant la plaie opératoire s'avère peu ou non efficace. Cette limitation a motivé la conception de systèmes miniaturisés privilégiant l'approche de la radio-imagerie. Parmi ceux-ci, la caméra POCl, élaborée au sein du groupe IPB (GMPiB Paris 7 et IPN Orsay) a été la première de cette génération d'appareils à avoir été introduite en bloc chirurgical. Cette étude préliminaire menée dans le cadre d'une première thèse, a permis de démontrer la faisabilité du principe de radio-imagerie opératoire.

C'est dans le prolongement de ce résultat que c'est inscrit mon travail de recherche présenté dans ce document et qui comporte trois volets. Le premier visait le développement et la caractérisation d'une version grand-champ de la mini-gamma caméra POCl, privilégiant l'efficacité de détection et la compacité. Le deuxième volet a été centré sur une évaluation clinique du dispositif de radioguidage précédée d'une caractérisation « physique » de la méthode. Enfin, le troisième volet, toujours orienté cancérologie mais situé en amont de la thérapie, était une illustration de l'intérêt de POCl pour les études *in vivo* sur petits animaux. Les principaux résultats de la thèse sont regroupés suivant ces trois axes.

Du point de vue instrumental, l'enjeu était d'étendre le principe de détection validé par la première version de POCl à l'imagerie de surfaces trois fois plus étendues (de l'ordre de 15 cm<sup>2</sup>) avec la double contrainte de ne pas dégrader les performances de détection et de réduire l'encombrement de la caméra. Les limites étant a priori clairement fixées par la réponse spatiale (distorsion, résolution spatiale) de la photodiode à localisation, nous nous sommes engagés vers une étude approfondie visant à mieux comprendre les fondements théoriques et le fonctionnement de ce type de détecteur, étonnamment peu maîtrisé dans la littérature, pour en optimiser les performances. Ce travail suivi du développement d'une nouvelle électronique de lecture a permis de proposer un photo-imageur capable d'offrir dans sa version duo-latérale de 42 x 42 mm<sup>2</sup> une résolution spatiale intrinsèque de 300µm pour une distorsion inférieure à 12%. Au-delà de la réponse spatiale qui n'est décisive que pour l'imagerie des petits animaux, nous avons également concentré nos efforts sur l'optimisation des paramètres favorisant le repérage « quasi-instantané » d'une structure radio-marquée. En terme d'imagerie radio-isotopique, il s'agissait d'accroître l'efficacité de détection et la résolution en énergie en travaillant essentiellement sur la tête de détection : développement de nouveaux collimateurs, optimisation du rendement et de la distribution spatiale de la lumière émise par l'ensemble scintillateur. Dans la version haute sensibilité du prototype que nous avons évaluée en bloc opératoire, la caméra POCl offre un champ de vue de 40 mm de diamètre pour une masse de 1.2 kg. A 140 keV, sa résolution

spatiale est de 2.1 mm (FWHM) pour une efficacité de détection de 280 cps/MBq. Cette sensibilité associée à une surface d'analyse de 13 cm<sup>2</sup> permet d'obtenir des temps d'exploration d'un foyer opératoire inférieurs à la minute, compatibles avec les exigences du radio-guidage en bloc opératoire.

Le protocole du ganglion sentinelle dans le cadre du traitement chirurgical du cancer du sein est actuellement un domaine privilégié de la chirurgie assistée par radioguidage, ceci tant par le volume d'interventions que par la probité des résultats obtenus. A ce titre, il a été retenu comme cadre principal de l'évaluation clinique de POCI. Plus précisément, nous avons choisi d'aborder cette étude centrée sur la localisation transcutanée du ganglion sentinelle à travers deux approches : la première privilégiant une étude physique (simulation puis expérimentation sur fantômes) comparative des performances de détection d'une sonde per-opératoire et de l'imageur POCI. La seconde fondée sur une évaluation clinique en bloc opératoire incluant 16 patientes menée en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy. A ce stade de l'évaluation, nous avons d'ores et déjà établi le rôle complémentaire de l'imageur POCI par rapport aux sondes mono-pixel. C'est en particulier le cas lorsque le ganglion sentinelle est situé profondément dans les tissus ou à proximité du site d'injection du radiotraceur. L'évaluation clinique a également révélé l'intérêt potentiel de l'imageur POCI pour réaliser une lymphoscintigraphie en bloc opératoire en l'absence des examens préalablement réalisés par les gamma-caméras classiques.

Les études sur les modèles animaux *in vivo* menées tant pour la compréhension des mécanismes de développements tumoraux que pour la validation de nouvelles stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui un des piliers de la cancérologie. Dans ce contexte, les performances de POCI, en particulier sa résolution spatiale, en font un bon candidat pour étudier de façon semi-quantitative et *in vivo* des cinétiques ou des biodistributions d'espèces moléculaires chez le petit animal. Une évaluation préliminaire de la caméra a été menée chez la souris pour caractériser la cinétique de fixation de l'iode dans la thyroïde et de la biodistribution de son transporteur NIS dans les glandes mammaires en période de lactation. Les données mesurées, conformes aux valeurs de la littérature, ont confirmé l'aptitude de l'imageur POCI à réaliser des études semi-quantitatives sur les modèles animaux, en particulier pour la mise au point de nouvelles molécules pharmaceutiques.

Les perspectives scientifiques du programme POCI s'inscrivent principalement dans le prolongement immédiat de la thèse. Il s'agit tout d'abord de consolider puis finaliser le programme de validation clinique pour la localisation transcutanée du ganglion sentinelle dans le cadre du cancer du sein en s'appuyant sur une statistique minimale d'une centaine d'interventions. Il s'agira alors de statuer non seulement sur l'intérêt de l'imagerie en tant que complément de la sonde de comptage mais également sur la capacité de la caméra POCI à réaliser une lymphoscintigraphie en bloc opératoire substitutive de celle réalisée par les gamma-caméras. L'objectif de cette étude est de renforcer le protocole de détection du ganglion sentinelle dans les centres cliniques ne disposant pas de service de médecine nucléaire. Au-delà de la détection du ganglion sentinelle, d'autres protocoles de chirurgie radio-guidée vont être également explorés afin d'évaluer la capacité de la caméra POCI à assister en temps réel et au contact des tissus opérés le chirurgien pour l'ablation des lésions tumorales. Plus précisément, ces évaluations cliniques seront réalisées dans le cadre des chirurgies du cancer de la prostate, des cancers d'origine gastro-entéro-pancréatiques et enfin des lésions non-palpables du sein. Ce dernier contexte clinique est sans aucun doute un enjeu sanitaire important pour lequel l'apport de POCI semble d'ores et déjà particulièrement prometteur.

Parallèlement aux évaluations cliniques de la caméra, les études *in vivo* sur des modèles animaux visant à développer de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques anti-cancéreuses seront également poursuivies et étendues. Elles se situeront, en particulier et dans un premier temps, dans la continuité de l'expérience préliminaire réalisée au Service Hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay sur le transporteur d'iode NIS, pour lequel nous étudierons, chez la souris lactante puis chez la souris malade, la cinétique et la biodistribution du  $Tc^{99m}$  activant ce transporteur.

Enfin, un nouveau programme fédérant les activités de neurobiologie et de cancérologie du groupe Interface Physique - Biologie, vient également d'être initié pour le diagnostic et le traitement chirurgical d'un type de tumeur cérébrale maligne (le glioblastome). Privilégiant une approche globale allant de l'étude des mécanismes biologiques impliqués dans le développement de la maladie à l'élaboration de techniques d'assistance au traitement chirurgical sous stéréotaxie, l'exploration de ce thème fera appel à un large spectre de compétences du physicien. Parmi celles-ci on peut citer bien entendu le développement instrumental mais aussi la modélisation de systèmes auto-organisés visant à décrire puis à prédire les processus régissant la croissance et l'essaimage de ce type de tumeur. Dans le cadre de ce programme de recherche, l'imageur POCI participe d'ores et déjà à la pré-étude de spécification des nouveaux radiopharmaceutiques élaborés par le Service Hospitalier Frédéric Joliot d'Orsay pour cibler le glioblastome.